

# Aplicaciones de la terapia génica

JUANA ROZALÉN<sup>a</sup>, FRANCISCO J. FERNÁNDEZ GÓMEZ<sup>b</sup>, VALENTÍN CEÑA<sup>c</sup> y JOAQUÍN JORDÁN<sup>d</sup>

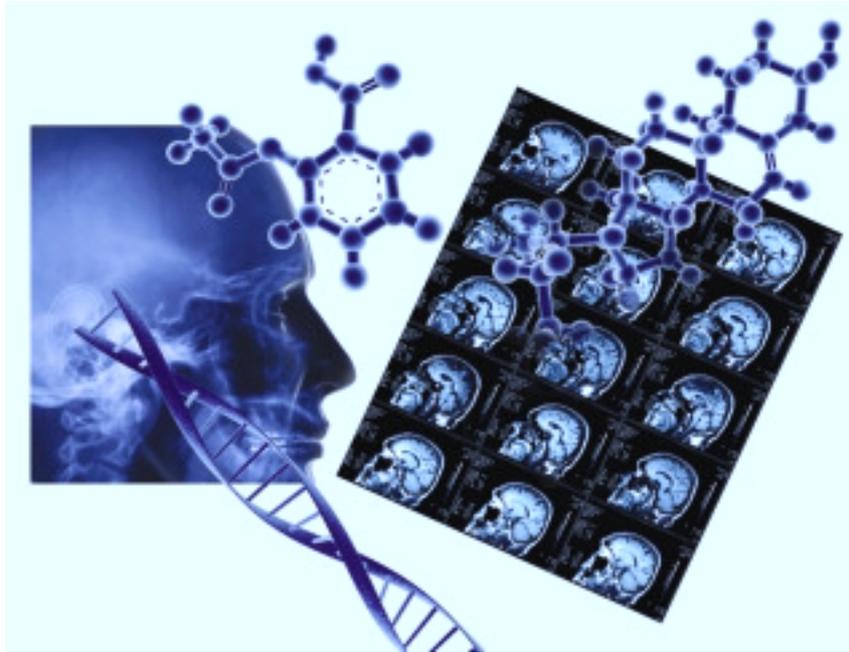
<sup>a</sup>Licenciada en Químicas.

<sup>b</sup>Licenciado en Farmacia.

<sup>c</sup>Catedrático de Farmacología de la UCLM.

<sup>d</sup>Profesor titular de Farmacología de la UCLM.

Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Castilla-La Mancha.



Terapia génica (TG) es la parte de la terapéutica que utiliza material genético en el tratamiento de enfermedades; intenta modular la función celular, pudiendo corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un gen al modificar la expresión de proteínas. Así, secuencias codificadoras de proteínas, sondas antisentido, ADN triples y ribozomas pueden ser considerados los fármacos de la TG. Los problemas más importantes con los que se encuentra este conjunto de técnicas son de distribución de estos «fármacos», es decir, la transferencia de este material a las células diana.

La TG requiere, en primer lugar, la identificación del gen o grupo de genes que causan la alteración a subsanar, su aislamiento y clonación. Es en este contexto donde emerge con luz propia una de las mayores aventuras de la biología humana, el proyecto genoma humano (PGH), entendiéndose por genoma humano a la totalidad de la información genética contenida en las células humanas, tanto en el núcleo como en las mitocondrias.

Aunque no conocemos con certeza el número exacto de genes humanos, es, sin duda, inferior a los 100.000 que se esperaban y, todavía en las aproximaciones realizadas por los investigadores, resultan cifras bastantes variables. La última aproximación realizada a través del programa bioinformático *First Exon Finder*, da una cifra de unos 56.000 genes. Sin embargo, la cartografía y secuenciación del genoma humano tan sólo nos va a

ofrecer una cantidad masiva de información. Será necesario un tiempo de interpretación y traducción de la secuencia de ADN a su función biológica, lo que hace que su conocimiento constituya tan sólo el inicio, y no el final, de un camino denominado proteómica.

Durante este trabajo vamos a describir algunas de las aplicaciones que se han realizado dentro de la TG y las vamos a poder agrupar dependiendo del tipo de célula

diana en germinal o somática; de las estrategias *ex vivo* e *in vivo*, y de las aproximaciones en aditiva y sustitutiva. Así pues, cuando la TG es aplicada sobre células germinales, espermatozoides u óvulos, origina un cambio permanente en todo el organismo y en los futuros descendientes del individuo. Su aplicación en seres humanos es fuente de gran controversia debido a los problemas éticos que supone. Por el contrario, el uso de la TG en células somáticas o no germinales sólo afecta al individuo tratado y las modificaciones no son heredadas por su descendencia.

Tanto en la estrategia *ex vivo*, donde las células diana son extraídas y reimplantadas en el mismo paciente tras haber sido modificadas en el laboratorio, o en la *in vivo*, donde la administración del gen corrector se realiza directamente al paciente, la TG utiliza dos aproximaciones: aditiva y sustitutiva. En la TG aditiva, más utilizada y avanzada, el gen es incorporado con sus propios elementos de regulación, mientras que en la TG sustitutiva el gen es mantenido en su contexto natural, sometido a sus controles normales de expresión. La TG aditiva ve comprometida su relativa alta eficacia por la complejidad de dotar al gen terapéutico de un control adecuado de expresión y por el riesgo de que la recombinación del material genético dé resultados no deseados como la mutagénesis insercional.

En la elección de la célula blanco de la transferencia génica debe tenerse en cuenta la finalidad del tratamiento, desde la corrección de un defecto en una población general celular (como en la talasemia) hasta la producción, a partir de las células transducidas, de una proteína de secreción para la corrección de un defecto sistémico, como en las hemofilias. Entre las células más frecuentemente utilizadas destacan los fibroblastos de la piel y los linfocitos infiltrantes en tejidos y, como órgano diana, el hígado.

Hasta el presente se han descrito unas 4.000 enfermedades hereditarias, muchas de las cuales no están todavía caracterizadas molecularmente. En ellas se encuentra un

gran número de enfermedades monogénicas causadas por el defecto de un solo gen cuyo tipo de herencia sigue las pautas mendelianas. Es en este tipo de enfermedades donde la TG supone la vía más esperanzadora al éxito, ya sea curando el gen defectuoso en el tejido que normalmente lo expresa o suministrando a un tejido conveniente un gen funcional que desempeñe las funciones del defectuoso sin eliminarlo, como ya hemos explicado anteriormente (tabla 2).

A finales de la década de los ochenta, se consideraban alteraciones idóneas para el tratamiento génico de la enfermedad de Lesch-Nyhan, provocada por la ausencia de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa, e inmunodeficiencias como la PNP, provocadas por la carencia de una purina nucleósido fosforilasa o la inmunodeficiencia combinada grave o «niños burbuja», que presentan una falta de la enzima adenosina desaminasa.

Actualmente, se ha ampliado el número de afecciones a ser tratadas mediante TG. Tan sólo las mutaciones puntuales en el genoma mitocondrial son causa de más de 50 patologías en humanos, entre las que resaltamos algunas encefalomiopatías, acidosis láctica, la neuropatía óptica hereditaria de Leber, miopatía, debilidad neurogénica de músculo, ataxia, retinitis pigmentosa y un largo etcétera. En ellas, basta la expresión leve de la forma correcta de los productos génicos alterados para corregir la patología. Unos valores ligeramente superiores de éstos no parecen tener consecuencias negativas. Sirvan como ejemplo las afecciones que a continuación detallamos.

### **Inmunodeficiencia combinada grave**

En la inmunodeficiencia combinada grave se ha descrito un defecto en el gen que codifica una parte de un receptor celular que envía las señales a los progenitores de las células T y NK. Sin este gen las células no se desarrollan, no crecen y tampoco proliferan, lo que hace que los pacientes se encuentren

indefensos frente a la más leve infección, viéndose abocados a vivir en el interior de una burbuja estéril («niños burbuja») a la espera de un trasplante de médula ósea. La corrección génica de un pequeño número de células permite recuperar toda su fuerza y repoblar toda la parte del órgano que falla. En 1990, se aprobó en Estados Unidos el primer ensayo clínico de auténtica TG. Se trataba de introducir el gen que codifica para la enzima adenosina desaminasa en niños que presentaban una inmunodeficiencia combinada grave. Un año después, se autorizó el mismo tipo de ensayo en Italia, y en 1995 los dos grupos de investigación publicaban los resultados de su experimentación clínica poniendo de manifiesto la eficacia de la técnica de TG *ex vivo* en los «niños burbuja».

A principios del año 2000, investigadores franceses pusieron a punto con éxito un método de TG que trata la inmunodeficiencia combinada grave X-1 en el hombre. Dos lactantes de 8 y 11 meses recibieron una copia normal del gen defectuoso y, tras once meses desde su aplicación, los bebés presentaron un sistema inmunitario normal y sin efectos secundarios. En este caso, los investigadores recolectaron médula ósea de los pacientes con el fin de extraer células progenitoras hematopoyéticas e infectarlas con un retrovirus portador del gen de reemplazo. Transcurridos tres días de infección repetida, los científicos trasplantaron las nuevas células a los pacientes y, en tan sólo 15 días, se detectaron nuevas células portadoras de la versión correcta del gen y un importante crecimiento de células inmunitarias plenamente funcionales y diversificadas. Hoy día, se mantienen abiertas varias líneas, en todas ellas el gen a transducir sigue siendo la adenosina desaminasa y el vector utilizado, los retrovirus. Las diferencias estriban en el tipo de célula diana, así como en las vías de administración.

El dominio adquirido en los trasplantes de médula ósea y la capacidad que tienen las células primordiales hematopoyéticas para reconstituir totalmente la médula

**Tabla 1. Protocolos de terapia génica aprobados por el RAC en Estados Unidos**

Enfermedad	Gen suministrado	Tejido diana	Vector
<b>Enfermedades hereditarias</b>			
Enfisema pulmonar	Alfa-1-antitripsina	Tracto respiratorio	Liposomas
Fibrosis quística	CFTR	Tracto respiratorio	– Adenovirus AAV – Liposomas
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LMW de lipoproteínas	Hepatocitos	Retrovirus
Inmunodeficiencia combinada grave («niños burbuja»)	Adenosina desaminasa	– Linfocitos – Células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirus
<b>Enfermedades adquiridas</b>			
Sida (infección por VIH)	– Ribozimas – ARN antisentido – Anticuerpos	Linfocitos	Retrovirus
Restenosis (arterias periféricas)	Factor tumoral de angiogénesis	Células endoteliales	Plásmidos
Cáncer	– Genes supresores de tumores – HTK-ganciclovir – Factor de necrosis tumoral – Interferón (gamma)	– Pulmón – Hígado – Cerebro – TIL – Melanoma	– Retrovirus – Adenovirus – Retrovirus – Retrovirus – Retrovirus

ósea hacen del sistema hematopoyético un candidato idóneo para el tratamiento génico en algunas hemoglobinopatías (talasemias), deficiencias de adhesión leucocitaria y enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Gaucher). Las hemoglobinopatías representan uno de los trastornos genéticos más frecuente en humanos. Una aproximación es la expresión regulada del gen de la globina, para lo que se ha utilizado vectores retrovirales. La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva, producida por el derivado proteico de un gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa. Aunque el trasplante alogénico de médula ósea ha corregido la enfermedad en algunos pacientes, en la actualidad se están llevando a cabo estudios de transferencia génica retroviral del gen de la glucocerebrosidasa en células madre de ratón, seguida de la expresión proteica en macrófagos diferenciados a partir de células madre transducidas.

**Hemofilia**

La TG está resultando también eficaz en casos de hemofilia «A» y «B» donde se encuentran alterados los factores coagulantes VIII y IX,

respectivamente. En ellas se han realizado aproximaciones utilizando el transgén de estos factores y vectores retrovirales, adenovirus, virus adenoasociados y ADN desnudo administrados por vías comunes como la subcutánea, intramuscular, intrahepática, intraperitoneal, o intravenosa.

Los vectores actúan como un liberador de los factores a las células musculares del paciente, donde producirán continuamente este factor. Valores equilibrados de éstos en el flujo sanguíneo reducirán sustancialmente los episodios de hemorragias espontáneas y la necesaria infusión de estas proteínas en los pacientes de este tipo de hemofilia.

**Fibrosis quística**

En la fibrosis quística se ha observado un defecto en el gen que codifica para el canal de cloro conocido como CFTR, que resulta en un transporte anormal de electrolitos en las glándulas exocrinas y conduce a una enfermedad crónica obstructora de los pulmones, insuficiencia pancreática exocrina y aumento de la cantidad de electrolitos en el sudor. Utilizando como transgén el gen de CFTR y como células diana las células del epitelio del tracto respiratorio, se han reali-

zando estudios utilizando liposomas y adenovirus como vectores. Los riesgos de toxicidad parecen descartados en los primeros intentos y basta algo tan sencillo como un inhalador para conseguir la expresión del gen y aliviar en un 30% los síntomas de la enfermedad.

**Distrofia muscular Duchenne**

En un avance significativo hacia un tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne (DMD), investigadores han usado TG para proteger músculos respiratorios vitales en ratones con la enfermedad, debido a que la mayor causa de muerte en la DMD es el deterioro del diafragma. La nueva investigación ha demostrado por primera vez cómo el diafragma puede ser rescatado por medio de la inyección intravenosa con el gen de la distrofina, que es defectuoso en las personas con DMD. Después del tratamiento, el músculo del diafragma del ratón mostró una expresión estable del gen de la distrofina durante seis meses.

**Cáncer**

En el cáncer las líneas de investigación, tanto preclínicas como clí-

nicas dentro de la TG, pueden ser agrupadas en varias estrategias:

- Destrucción de las células tumorales mediante la expresión de productos tóxicos, o, en su defecto, enzimas capaces de activar profármacos, como puede ser por la sobreexpresión de la enzima tiroxina cinasa que transforma un profármaco, el aciclovir, en un veneno.

- Fortalecer y estimular la protección natural del sistema inmunitario contra las células anormales incrementando el carácter extraño de estas células, potenciando los mecanismos del sistema inmunitario o modificando las células cancerígenas para hacerlas más susceptibles a su destrucción.

- Cambio del fenotipo de las células cancerígenas, bien inhibiendo la expresión de oncogenes o aumentando la de genes supresores de tumores, como el p53 que aparece mutado en un alto porcentaje de tumores, o introduciendo «genes suicidas» en células tumorales.

- Protección de las células normales de los efectos de la quimioterapia o radioterapia.

- Incremento de la cantidad y citotoxicidad específica de los linfocitos que reaccionan con las células tumorales.

Las primeras aproximaciones utilizaban el marcaje de linfocitos de infiltración tumoral para seguir el progreso del tratamiento contra el melanoma maligno. En 1990, se obtuvo la aprobación definitiva para una aplicación de TG a pacientes con casos avanzados de melanoma basada en experimentos *ex vivo* con linfocitos de infiltración tumoral (TIL) procedentes de los tumores de pacientes con melanoma. Los TIL fueron introducidos en una solución de interleucina-2, una sustancia natural que potencia su efecto destructor, y posteriormente expuestos a retrovirus que codificaban para el factor de necrosis tumoral, una proteína que interfiere con el suministro de sangre al tumor y debilita las células tumorales. Los TIL activados se hospedarían en los tumores atacando las células cancerosas y, a la vez,

liberando el factor antitumoral para ayudar a exterminarlos. Sin embargo, esta aproximación presenta problemas debido a que los linfocitos modificados pueden quedar atrapados en el hígado, bazo y pulmones, y la expresión no regulada en estos órganos del factor de necrosis tumoral puede originar procesos tóxicos secundarios.

### Alteraciones hepáticas

A pesar de los problemas técnicos, existen protocolos clínicos aprobados para la transferencia *ex vivo* de genes al hígado, para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda e hipercolesterolemia familiar (tabla 1). Los experimentos con ratones transgénicos, bioquímica y fenotípicamente modificados han permitido evaluar la eficacia terapéutica de la transferencia génica somática de vectores adenovirales de la ornitina transcarbamilasa (OTC), beta-galactosidasa y alfa<sub>1</sub>-antitripsina humana. Una de las vías para restituir la funcionalidad del hígado cirrótico se enfoca en la degradación del exceso de acumulación de proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágena tipo I en el parénquima hepático. La metaloproteasa de matriz-8 o colagenasa de neutrófilos de humano es una buena candidata para ser sobreexpresada. Otra aproximación, en hígados cirróticos, la constituye el gen del activador del plasminógeno urocinasa humano modificado. Su inserción mediante un vector adenoviral induce la degradación del exceso

de matriz extracelular y estimula la proliferación de hepatocitos, logrando un rápido restablecimiento de la funcionalidad del hígado.

### Diabetes

La TG mantiene abiertas dos líneas de investigación en pacientes con diabetes tipo 1, caracterizada por una pérdida completa de las células betapancreáticas. Mientras la primera se basa en la modificación de la respuesta anómala del sistema inmunitario, la segunda intenta aumentar el número de células capaces de secretar insulina. Entre las vías de actuación sobre la respuesta autoinmunitaria destacan:

- Inhibición de moléculas implicadas en el desarrollo de la diabetes tipo 1 como interleucina 1beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 6 y óxido nítrico.

- Estimular la expresión de interleucina 4 con el fin de prevenir el proceso de inflamación previo a la destrucción de las células beta.

- Inhibición de la interacción de moléculas Fas/Fas-L.

- Producción local, en células beta genéticamente modificadas, de moléculas anti-CD40-ligando, una proteína que desempeña un papel clave en la activación de los linfocitos T.

Con el fin de aumentar el número de células beta, la TG ha centrado sus esfuerzos en generar células no-beta capaces de secretar insulina en respuesta a las concentraciones de glucosa. El tipo celular donde se han obtenido resultados más interesantes y que ha generado mayores expectativas es el hepatocito. Los hepatocitos presentan la capacidad de captar la concentración extracelular de glucosa, ya que comparten con las células beta algunos de los componentes naturales del sistema de detección de glucosa, como la glucocinasa y GLUT-2. Los hepatocitos modificados son capaces de producir insulina con la actividad biológica y funcional similar a la

## La TG mantiene abiertas dos líneas de investigación en pacientes con diabetes tipo 1, caracterizada por una pérdida completa de las células betapancreáticas

**Tabla 2. Enfermedades hereditarias que pueden ser consideradas como primeras candidatas a ser tratadas por medio de la terapia génica**

Enfermedad	Producto normal del gen defectuoso	Células a modificar por la TG
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (niños burbuja)	Enzima adenosin desaminasa (ADA)	Células de la médula ósea o linfocitos T
Hemoglobinopatías (talasemias)	b-globina de la hemoglobina	Células de la médula ósea
Hemofilia A	Factor VIII de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hemofilia B	Factor IX de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hipercolesterolemia familiar	Receptor del hígado para lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Células del hígado
Enfisema hereditario	a-1-antitripsina (producto hepático que protege los pulmones de la degradación enzimática)	Células del pulmón o del hígado
Fibrosis quística	Producto del gen CFTR que mantiene libre de mucus los tubos aéreos de los pulmones	Células del pulmón
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina (componente estructural del músculo)	Células musculares

de la molécula producida por el páncreas. No obstante, debido a que las células del hígado presentan diferente sensibilidad a la glucosa que el páncreas, las cinéticas (los ascensos y descensos) de producción de la insulina obtenidas son muy diferentes a las de la insulina nativa producida por el páncreas, y el control de la glucosa en sangre no resulta óptimo. La introducción del gen PDX-1, implicado en las primeras fases de formación y desarrollo del páncreas, y en el control de la expresión del gen de la insulina en células beta maduras, ha resultado suficiente para que el hígado de los ratones produzca insulina, lo que ha permitido un descenso de las concentraciones de glucosa de los animales a los que se les había inducido la diabetes mediante el agente químico estreptozotocina.

Una segunda aproximación es la modificación de hepatocitos para que pierdan sus características y adquieran propiedades de las células beta. Así, en células de hígado de animales de experimentación en las que se han introducido dos genes (Neurod y Btc), se ha observado que en una proporción de ellas aparece una transformación que inducía la neogénesis de islotes, produciéndose no sólo insulina, sino el resto de las hormonas (glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático). Además, la sobreexpresión de glucocinasa,

esencial en el sistema sensor de glucosa, tanto de la célula beta como en el hígado, modificó las características propias del hígado y adquirió las de la célula beta.

En la enfermedad de Parkinson, la TG ha sido llamada el «tercer paso», tras la terapia sustitutiva con la levodopa y los implantes de células dopaminérgicas

**Enfermedades neurodegenerativas**

Se han realizado también aproximaciones de TG en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en humanos. En cultivos primarios de neuronas piramidales de hipocampo de rata se ha sobreexpresado la proteína calbindina D28K, obteniéndose altos rendimientos. Esta proteína es capaz de unirse al ion calcio modulando sus concentraciones citoplasmáticas. La sobreexpresión de esta proteína

confirió protección a los cultivos frente a estímulos citotóxicos como el fragmento 25-35 del péptido betaamiloide. También se ha analizado a pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, con la implantación de células cutáneas a las que previamente se les ha introducido el gen del factor de crecimiento neurológico (NGF) que ha mostrado resultados positivos en el deterioro cerebral en monos viejos.

Otras patologías como la enfermedad de Parkinson, en la que la relación con los factores genéticos es menos clara, representan un mayor desafío. En esta enfermedad, la TG ha sido llamada el «tercer paso», tras la terapia sustitutiva con la levodopa y los implantes de células dopaminérgicas. Así, las células hiperactivas del núcleo subtalámico son consideradas como células diana para la inserción del gen de la descarboxilasa glutámica ácida (GAD), responsable de la producción del neurotransmisor inhibitorio GABA, obteniéndose como resultado un funcionamiento más normal de la actividad de la red cerebral. También se han realizado aproximaciones de TG *ex vivo*, con trasplantes de células capaces de producir dopamina o de secretar factores de crecimiento o neurotrofinas (BDNF, GDNF) que actúan como agentes neurotróficos, activando rutas de supervivencia celular en las neuronas afectadas.

Utilizando un virus de inmunodeficiencia felina sobre un modelo animal de una enfermedad lisosomal humana, la enfermedad de Sly, con déficit de enzima beta-glucuronidasa que cursa con deterioro neurológico progresivo, presentó, por primera vez en este tipo de investigaciones, no sólo la prevención del progreso neurológico, sino también la restauración de las capacidades previas mentales de los animales.

Como último ejemplo de las enfermedades neurodegenerativas en las que se han llevado a cabo diversas aproximaciones de TG, citaremos las ataxias, en las que se ha utilizado como vector un VIH atenuado capaz de alcanzar los ganglios dorsales medulares, una de las áreas más afectadas en la ataxia de Friedreich. Se ha planteado el uso de moléculas, como el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-I), que retrasen la muerte celular observada, planteándose la posibilidad de la regeneración neuronal mediante el uso de células madre.

### Ceguera

Se han realizado estudios en un tipo de ceguera total, acompañada de degeneración de la retina, que se relaciona con mutaciones en el gen RPE95. En modelos experimentales, la administración directa en la retina de un virus portador del gen funcional es capaz de impedir la degeneración y permite que la actividad eléctrica de esta estructura ocular sea comparable a la que se observa en animales sanos. Los resultados de este estudio constituyen el primer éxito para prevenir la ceguera en un mamífero y tienen una importancia adicional, si consideramos que las mutaciones del gen RPE95 se observan en el humano en la ceguera congénita conocida como amaurosis de Leber. Por otro lado, la manipulación genética de células de la córnea *ex vivo* puede ser, en el futuro, una solución frente a la incompatibilidad y el rechazo observado en algunos trasplantes de córnea. Hasta ahora, los experimentos realizados en animales han sido un éxito.

### Sida

Se han realizado aproximaciones, tanto *in vivo* como *ex vivo*, en el sida, mediante el empleo de vectores retrovirales portadores de genes de la cápside o la envoltura del VIH, como la glicoproteína 120, siendo los linfocitos T las células diana. Los glóbulos blancos modificados reconocen las células infectadas por el VIH y las eliminan, tanto en las primeras etapas de la infección como al cabo de largos tratamientos antivirales. En los primeros ensayos clínicos estas células pueden eliminarlo de manera tan eficaz como lo harían los linfocitos T atacados por el virus, es más, éstas son capaces de atacar eficazmente a varios mutantes del VIH.

La TG viene a aumentar  
el abanico terapéutico  
disponible en  
la actualidad en  
la insuficiencia cardíaca,  
abriendo las puertas a  
un nuevo tratamiento  
que tiene como diana  
a la proteína fosfolamban

### Insuficiencia cardíaca

La TG viene a aumentar el abanico terapéutico disponible en la actualidad en la insuficiencia cardíaca, abriendo las puertas a un nuevo tratamiento que tiene como diana a la proteína fosfolamban. Individuos con insuficiencia cardíaca presentan alteraciones en la regulación de esta proteína. La sobreexpresión, mediante un virus adenoasociado, de una forma mutada del gen de la fosfolamban bloquea a la proteína nativa. En estos casos se utilizó un catéter, similar al utilizado en la actualidad para practicar angioplastias, para transportar el virus hasta el lugar de acción.

### Arteriosclerosis

Recientemente se ha abierto la posibilidad de aplicar la TG a patologías como la arteriosclerosis. La administración, mediante catéteres espaciales, en la arteria poplítea de la extremidad afectada por mal riego sanguíneo de genes que expresaban el factor de crecimiento vascular endotelial, ha sido considerada un éxito parcial. Aunque los resultados iniciales no han sido del todo buenos (ya que tan «sólo» consiguieron evitar la amputación de la pierna gangrenada durante varias semanas), sí consiguieron revascularizar la extremidad.

### Disfunción eréctil e infertilidad

La sobreexpresión de factores de crecimiento antes de una prostatectomía radical podría ayudar a reparar el nervio cavernoso y, de esta manera, se podría minimizar la disfunción eréctil neuropática y preservar la capacidad de erección. En ratas, la técnica alcanza tasas de éxito de entre el 70 y el 85%. Las técnicas de TG han sido también empleadas para revertir la infertilidad en ratones machos, que se convirtieron en fértiles sin que el gen o el vector lentiviral introducido se transmitiese a su descendencia. Los ratones tratados presentaban dificultad en la formación de células espermáticas debido a ciertas mutaciones en el gen KL2 de sus células de Sertoli.

### Dolor

Por último, la TG ha realizado incursiones en el campo del dolor. Así, la expresión de forma continua de preproencefalina en neuronas sensitivas abre las puertas a aplicaciones clínicas en el tratamiento del dolor asociado al cáncer, artritis, angina y neuropatías periféricas. La TG, al ser específica, permite que la liberación de sustancias analgésicas se produzca tan sólo en los lugares de la hiperestimulación, evitando la aparición de efectos secundarios de los narcóticos como la confusión mental y el letargo.

Aunque en este trabajo hemos dado una visión de la TG sólo en el

