

# LA TERAPIA GÉNICA COMO ESTRATEGIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

## *GENE THERAPY AS A STRATEGY FOR THE TREATMENT OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY*

**Jonatan Salazar Rodríguez**

Director ambiental. Conservación y Estrategias Socioambientales – COESS.

ORCID: 0000-0003-4386-2113

**Gabriela Gamba Gil**

Departamento de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

ORCID: 0000-0001-8234-017X

**Gabriela Zambrano Zuluaga**

Departamento de Ingeniería de sistemas. Universidad de los Andes.

ORCID: 0000-0002-0976-271X

Fecha de recepción: 26 de enero de 2024

Fecha de aprobación: 05 de mayo de 2024

### RESUMEN

En este estudio se evaluó la efectividad de la terapia génica como tratamiento de la Inmunodeficiencia Combinada Grave. Para lo cual mediante el uso de un análisis documental en diferentes bases de datos se realizó una inspección exhaustiva de literatura sobre la terapia génica, la Inmunodeficiencia Combinada Grave y la relación entre estas. Adicionalmente, se seleccionaron tres casos clínicos en donde la terapia génica fue usada como tratamiento para la IDCG-X y la IDCG-ADA. Por otro lado, se usó una matriz comparativa, para organizar toda la información recolectada, cuyos criterios se dividieron en tres secciones: información general del caso, metodología del caso y resultados. Se encontró que en los 24 pacientes participantes hubo una alta efectividad de la terapia génica. Finalmente, se concluye que la terapia génica sí es un tratamiento efectivo y que muestra un gran potencial para este tipo de enfermedad y por tanto debe de ser considerado para futuros tratamientos.

**Palabras clave:** Eficacia, enfermedad, genética humana, sistema inmune, vector

### ABSTRACT

Abstract. In this study, the effectiveness of gene therapy as a treatment for Severe Combined Immunodeficiency was evaluated. For this purpose, using a documentary analysis in different databases, an exhaustive inspection of the literature on gene therapy, Severe Combined Immunodeficiency, and the relationship between them was carried out. In addition, three clinical cases were selected where gene therapy was used as a treatment for SCID-X and SCID-ADA. On the other hand, a comparative matrix was used to organize all the information collected, whose criteria were divided into three sections: general case information, case methodology and results. It was found that in the 24 participating patients there was a high effectiveness of the gene therapy. Finally, it is concluded that gene therapy is an effective treatment and shows great potential for this type of disease and therefore should be considered for future treatments.

**Keywords:** Efficacy, disease, human genetics, immune system, vector

## 1. INTRODUCCIÓN

La Inmunodeficiencia Combinada Grave (IDCG) es una enfermedad genética, rara y mortal, la cual pertenece al grupo de las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) (Saucedo, 2018). Esta, solo hace parte de un 15% de inmunodeficiencias primarias, las cuales son trastornos hereditarios que han sido afectados por el sistema inmunológico, del cual la tasa de supervivencia antes del primer año es poca (Burón Hernández, JS & Insua Arregui C, 2022). A pesar de ser considerada como una enfermedad poco común, puesto que posee una frecuencia que varía entre uno en 50.000 y uno en 1 '000.000 de recién nacidos vivos, registra una tasa de mortalidad considerablemente alta cuando no es implementado un tratamiento efectivo a tiempo (Murguía, 2020; Burón Hernández, JS & Insua Arregui C, 2022).

En esta enfermedad, los genes encargados de la producción y funcionamiento de los linfocitos T,  $\beta$  y en algunos casos, Natural Killers (NK); (NIH, 2014), poseen alguna deficiencia, lo que ocasiona el déficit e incluso la ausencia de una o más de estas células, puesto que existe una afectación en los linfocitos T que puede afectar los NK y  $\beta$ , y además hay una disminución de inmunoglobulinas (Hoyos, 2019; Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S, 2019). Es decir, que aquellos que padecen esta enfermedad cuentan con un sistema inmune débil e indefenso ante las infecciones oportunistas y severas, causadas por virus y hongos (Newborn Screening, 2014).

Hasta el día de hoy, se ha descubierto la existencia de diferentes tipos de IDCG. "Los tipos de IDCG más comunes son deficiencia de la cadena gamma común (X-IDCG), deficiencia de Adenosina Desaminasa (IDCG-ADA), deficiencia completa de RAG-1 o RAG-2 e IDCG por mutación del gen IL7RA" (Kohn, 2019). La IDCG es una enfermedad en principio silenciosa, lo que significa que no se manifiestan signos clínicos o signos perceptibles a simple vista en los primeros años de vida, en consecuencia, los casos no son diagnosticados con facilidad y si los pacientes no son tratados

a tiempo, rara vez sobreviven a su primer año de vida (Saucedo, 2018; Murguía, 2020).

A raíz de las severas implicaciones que puede causar la IDCG en pacientes con diagnósticos tardíos, situación bastante común debido a la complejidad del diagnóstico de esta enfermedad, es imperativa la implementación de un tratamiento que combata los efectos que este síndrome causa en el cuerpo humano. En la actualidad se conocen diversos tratamientos para la IDCG, tal como la terapia de reemplazo de Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG) y la reconstitución inmune por medio del trasplante de médula ósea. No obstante, la terapia génica también ha sido explorada como otro tipo de tratamiento alternativo para esta enfermedad, puesto que tiene como fundamento la transferencia y corrección de genes.

La terapia génica puede tratar desórdenes genéticos a través de la manipulación de los genes defectuosos, está compuesta por un conjunto de técnicas que buscan sustituir un gen defectuoso mediante la introducción de un gen sano a las células portadoras de la enfermedad, de modo que la célula afectada pueda volver a la normalidad tras la modificación en su material genético (Agudelo, 2013; Cul-Cul et. al. 2020). Así, las distintas estrategias que fundamentan la terapia génica son, el material genético a transferir, el método de transferencia y el tipo celular que incorporará dicho material genético (Ruiz, 2005). Esta estrategia varía según el tipo de célula diana que se busca modificar; célula que dispone de receptores específicos, con los cuales, tras la interacción con una hormona, produce una acción o modificación celular específica, en la que está siendo aplicada (Cayón, 2017).

La terapia génica puede tener tres pasos importantes: Introducción de genes ausentes, inhibición de genes sobre-expresados y/o por último la corrección de estos genes defectuosos con la finalidad

de reestablecer la función celular o introducir una nueva función celular (Encina Silva, 2022). Por consiguiente, se pueden identificar dos modalidades de esta terapia: 1. La terapia génica germinal y 2. La terapia génica somática.

La terapia génica de células germinales está dirigida a modificar la dotación genética de las células implicadas en la formación de células haploides (Ronchera-Oms, 2002). Mientras tanto, la terapia génica somática está dirigida a modificar la dotación genética de células no germinales. Por lo tanto, a diferencia de la terapia génica de células germinales, la modificación genética realizada a través de esta modalidad no puede transmitirse ni ser heredada a la descendencia del individuo (Ronchera-Oms, 2002).

Por otro lado, la terapia génica también puede clasificarse según la estrategia o metodología empleada en el protocolo de esta. Por ende, podemos clasificarla en dos grupos: 1. Terapia génica in vivo y, 2. Terapia génica ex vivo. En primer lugar, la terapia génica in vivo agrupa las técnicas correspondientes con las cuales se busca introducir el material genético directamente en las células diana del organismo, sin necesitar la extracción o manipulación in vitro (Ronchera-Oms, 2002). Por el contrario, la terapia génica ex vivo tiene como finalidad la inserción de células modificadas previamente en laboratorio y sometidas al proceso in vitro (Ronchera-Oms, 2002; Encina Silva, 2022). Es importante mencionar que la elección del tipo de terapia yace en el tipo de enfermedad y de las células involucradas en esta (Encina Silva, 2022)

### ***Transferencia Génica***

La efectividad de la terapia génica depende de haber realizado una transferencia eficiente de los genes clonados a las células defectuosas, de manera que los genes introducidos sean expresados en cantidad adecuada y se corrija la deficiencia que posee el individuo. Luego de realizada la transferencia génica, los genes insertados se pueden integrar en los cromosomas de la célula o quedar como

elementos genéticos extracromosómicos (Ronchera-Oms, 2002).

Cuando el gen es integrado al cromosoma, se vuelve viable la perpetuación por replicación cromosómica tras la división celular. Esto se debe a que las células de la progenie contienen los genes introducidos por lo cual se puede obtener una expresión estable a largo plazo (Ronchera-Oms, 2002). Por ende, la transferencia eficiente de genes a las células madre y la posterior expresión estable del gen corregido, ofrece la posibilidad de curar un trastorno genético (Ronchera-Oms, 2002). No obstante, la integración cromosómica cuenta con una gran desventaja; la inserción suele ocurrir al azar. El carácter aleatorio de la inserción causa una notoria variación en la localización de los genes insertados, situación que puede generar inconvenientes en el procedimiento, debido a que los genes integrados pueden no expresarse debido a su inserción en regiones muy pobladas.

Por otro lado, es posible insertar genes en células como elementos extracromosómicos o episomas. Sin embargo, para este sistema de transferencia génica, la expresión a largo plazo puede ser un problema, debido a que, si las células están dividiéndose activamente, el gen introducido puede no dividirse igualmente que las células hijas (Ronchera-Oms, 2002). Por ende, la posibilidad de curar un trastorno genético es remota, ya que se necesitaría la continuidad del tratamiento para arrojar resultados permanentes.

Para introducir los genes sanos, se debe hacer uso de un vector, los cuales funcionan de forma muy similar a un agente biológico o a un virus, ya que estos cuentan con la capacidad de transmitir enfermedades, al conducirla hasta el interior de las células del individuo (Austin-Ward, 1998). Para realizar esta transferencia génica, se encuentran dos métodos: 1. Físicoquímicos y 2. Virales.

Con respecto a los métodos físicoquímicos

co o no virales, estos se basan en el uso de ADN exógeno, externo al paciente e integrado en un plásmido (Ronchera-Oms, 2002.). Algunos de sus beneficios incluyen que, no tienen limitaciones en cuanto al tamaño del ADN que pueden transferir, son poco tóxicos y no son inmunogénicos (Ronchera-Oms, 2002.), lo que significa que no es propenso a inducir una respuesta inmunitaria frente a él mismo (BioSim, 2016). Sin embargo, sus inconvenientes más notorios son la baja eficiencia de transición de las células diana y la limitación con respecto a la metodología que puede ser utilizada en el proceso, pues algunos solo pueden utilizarse in vitro (Ronchera-Oms, 2002).

Por otra parte, con respecto a los vectores virales en estos lo que se realiza es la modificación de un virus, mediante la extracción de aquellos genes que les conceden sus características dañinas y sustituirlos por el o los genes terapéuticos que se desean introducir en las células diana (Austin-Ward, 1998; Ronchera-Oms, 2002). El principal beneficio de este método es el alto nivel de transfección, no obstante, la región que ocupan estos genes se denomina región para inserción, cuyo tamaño depende de las dimensiones del virus y de los genes que pueden ser sustituidos (Ronchera-Oms, 2002). Finalmente, hoy en día existen un sinnúmero de vectores virales que están siendo empleados en protocolos experimentales para este tipo de tratamiento, tras descubrirse la posibilidad de modificar cualquier tipo de virus, siempre y cuando se verifique su inocuidad (Austin-Ward, 1998).

En la actualidad, la terapia génica ya ha sido implementada como tratamiento para la IDCG, pero solo en casos relacionados con la deficiencia de Adenosina Desaminasa (IDCG-ADA) y la deficiencia de la cadena gamma común (X-IDCG) (Kohn, 2019). A pesar de que la terapia génica ha sido usada como tratamiento para reducir los efectos de esta enfermedad desde hace varios años, aún no se tiene clara su efectividad como tratamiento, sin embargo, se siguen haciendo pruebas e investigaciones para mejorar la efectividad de este tratamiento con el objetivo de asegu-

asegurar que los pacientes que padecen de IDCG puedan obtener un mayor número de resultados positivos, reducir el tiempo de seguimiento y lograr un aumento en la efectividad de la implementación de la terapia génica. Contreras et. al. (2021), concluyen que la terapia génica “es una gran promesa para el futuro aplicable en varias enfermedades que están fuera del alcance con los métodos tradicionales.”

Por lo tanto, lo que se busca a través de este análisis es evaluar la efectividad de la terapia génica como tratamiento para la IDCG, con base en los resultados expuestos en casos clínicos ya finalizados y determinar si realmente esta es la mejor opción para aquellos que padecen de esta sigilosa pero mortal enfermedad.

### Método

El presente estudio se ajustó a un análisis documental, con el cual se realizó una búsqueda de literatura sobre la terapia génica como tratamiento de la IDCG. Para lograr obtener una investigación completa, se enfocó la búsqueda principalmente en literatura primaria y secundaria, los cuales explicarán las características de la terapia génica, de la IDCG y de la relación entre estas. Adicionalmente, los tesauros empleados para encontrar la información en inglés y español fueron los siguientes: “Terapia Génica”, “IDCG”, “Procedimiento”, “Tratamientos”, “Casos Clínicos” y en inglés “Gene Therapy”, “SCID”, “Procedure”, “Treatment” y “Clinical Cases” y los booleanos “AND” y “OR”. Estos recursos informativos fueron hallados con ayuda de bases de datos tales como Scielo, Dialnet, Pubmed, Blood o NCBI

Se compararon los resultados de la información de tres casos clínicos, en los cuales la IDCG fue tratada con terapia génica, Para organizar la información recolectada se realizó una matriz comparativa, con el fin de exponer las características principales, los resultados y, de igual forma, los puntos en común y las diferencias que tienen los tres casos previamente analizados, con base en trece

preguntas que conforman el instrumento de recolección y las cuales fueron diseñadas específicamente para extraer la información más relevante y pertinente de los casos. De esta forma, se determinó si la terapia génica implementada en los casos fue efectiva o no.

**Resultados**

**Efectividad**

Se encontró que de un total de 24 pacientes que participaron en los 3 casos estudiados (Caso 1. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency - CC1, Caso 2. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans - CC2, y Caso 3. Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1 - CC3) donde se utilizó la terapia génica como tratamiento de la IDCG, 23 arrojaron resultados positivos luego de realizado el tratamiento (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019), (**Tabla 1**).

Caso	Pacientes con resultados positivos / Pacientes Totales
1	9/10
2	6/6
3	8/8

En la tabla 1 se pueden observar los valores correspondientes al número de pacientes en cada caso y el número de pacientes que demostraron una mejoría ya sea ligera o notoria en su estado de salud. El único paciente con el que se presentó algún inconveniente fue el paciente número 8 del CC1, pues a pesar de que sí culminó el tratamiento, tan solo 5 meses después inició otro tratamiento, factor que incrementó la posibilidad de obtener un resultado errado, inexacto e inclusive desacertado. Debido a esto, el resultado de este paciente no se tuvo en cuenta (Aiuti, 2009). Adicionalmente, el paciente número 1 del CC3 sí arrojó resultados posi-

tivos y beneficiosos, no obstante, se registró aquel resultado tras recibir un boost de la terapia; lo que significa que el paciente nuevamente recibió una inserción de células CD34+. A pesar de que el error genético de sus linfocitos se corrigió ex vivo por transferencia génica, el tratamiento tuvo que ser repetido, pues la terapia no corrigió el trastorno genético tras su primera implementación (Ruiz, 2005; Agudelo, 2013).

De igual manera, mediante el estudio de los casos clínicos se identificaron los pacientes que obtuvieron los resultados esperados, término que hace referencia a aquellos pacientes a quienes se les garantiza un funcionamiento normal, funcional y autónomo del sistema inmunológico al finalizar el estudio. Como podemos observar en la tabla 2, la similitud principal entre los resultados de los tres casos es el hecho de que aquellos pacientes no han vuelto a ser hospitalizados, resultado que nos da a entender que la función inmunológica de los pacientes sí fue restaurada y por ende, el conteo de linfocitos también incrementó (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019).

**Tabla 2.** Pacientes que registraron resultados esperados \*

Pacientes que registraron resultados esperados / Pacientes Totales
5/10
3/6
7/8

\*Se garantiza un funcionamiento normal y funcional del sistema inmunológico

En los CC1 y CC2, el 50% del total de los pacientes de cada caso registraron resultados esperados. En el CC1, los pacientes adquirieron una protección avanzada contra complicaciones infecciosas, y por otro lado, en el CC2, luego de un periodo de seguimiento de entre tres y cinco años, determinó que tres de los seis pacientes no necesitaron ser tratados con la terapia de reemplazo enzimático (TRE) o ERT por

sus siglas en inglés (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019). Esta terapia “consiste en suministrarle a un paciente una proteína exógena, que en su organismo está siendo sintetizada anormalmente” (Sáenz, 2003) y con la cual estaban siendo tratados previos al inicio de la terapia génica.

Por otro lado, el CC3 registró el mayor número de pacientes con resultados esperados, de donde en siete de los pacientes (dos a ocho), se detectaron números normales de linfocitos T circulantes entre los dos y cuatro meses después de la infusión, y luego de continuar en aumento por aproximadamente seis meses se estabilizaron dentro de los rangos normales de linfocitos T en una persona saludable (Mamcarz et al., 2019).

Finalmente, concluimos que en los tres casos estudiados se evidenció un alto índice de efectividad con respecto a la terapia génica como tratamiento para la IDCG; si se toman los resultados expuestos en la tabla 1, más de un 90% del total de pacientes presentaron resultados positivos luego de finalizado el tratamiento. Información que permite demostrar que la terapia génica es una buena alternativa para el tratamiento de esta enfermedad monogénica específica, y de igual forma dar respuesta ante el objetivo principal planteado sobre determinar la efectividad de la terapia génica como tratamiento para la IDCG.

Asimismo, algunos de los pacientes presentaron ciertos beneficios adicionales luego de terminar el tratamiento con la terapia génica, esto si se deja de lado que la efectividad del tratamiento se encuentra relacionado con una mejora del sistema inmune. Entre estos beneficios se puede encontrar que los pacientes no han vuelto a ser hospitalizados o que han sido vacunados (Tabla 3) (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019).

En primer lugar, en la tabla 4 se observa que 16 de los 24 pacientes que finalizaron el tratamiento, han reportado no tener que volver a ser hospitalizados y pudieron

retomar las relaciones normales con otras personas; estos dos son beneficios ya que los pacientes con IDCG usualmente tienen que permanecer gran parte de su vida hospitalizados o aislados, para así controlar y prevenir que contraigan infecciones y enfermedades (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019). Por otra parte, con lo que respecta a los nueve pacientes que fueron vacunados, estos mostraron respuestas positivas a las vacunas, ya que generaron inmunidad a enfermedades como el tétano, enfermedad que afecta el sistema nervioso causada por la bacteria *Clostridium tetani*, o poliomielitis, enfermedad causada por el virus poliomielitis el cual ataca el sistema nervioso y puede llegar a ocasionar parálisis (Aiuti et al., 2009; Mamcarz et al., 2019; Armijo et al., 2012; OPS, s.f.). Por ende, se concluye que los pacientes, además de no ser hospitalizados nuevamente, también fueron vacunados y generaron altos niveles de defensas.

*Tabla 3. Beneficios presentados en pacientes tras finalizar la terapia génica*

<i>Beneficios</i>	<i>Número de pacientes</i>
<i>No han sido hospitalizados nuevamente</i>	<i>16</i>
<i>Han sido vacunados</i>	<i>9</i>
<i>Pueden interrelacionarse de manera normal</i>	<i>16</i>
<i>Resolvieron infecciones que se presentaron antes de iniciar el tratamiento</i>	<i>2</i>

Adicionalmente, en el CC3 se observó cómo luego de la terapia génica, dos de los pacientes superaron las infecciones que tenían a causa del bacilo de Calmette-Guerin. Esto es un efecto secundario de la vacuna de la tuberculosis que ocurre en pacientes inmunocomprometidos, ya que su sistema inmune se encuentra debilitado o defectuoso (Apagüño et al., 2019). En resumen, los beneficios otorgados a los pacientes mejoraron su calidad de vida, permitiéndolo-

les tener una vida normal, en la cual pueden entablar relaciones con otras personas, recibir vacunas, las cuales les permite tener una vida fuera del hospital y, finalmente, solucionar infecciones que tenían anteriormente.

Por otro lado, con respecto a la metodología de la terapia génica dirigida para el tratamiento de la IDCG, esta consiste en usar una copia corregida de las propias células madre hematopoyéticas del paciente (IDF, 2020), células pertenecientes al sistema hematopoyético y caracterizadas por su alta capacidad de auto renovación (Domínguez, 2015). Estas tienen la función de renovar constantemente los tipos celulares que conforman el organismo, asegurándose de eliminar la circulación de las células defectuosas o antiguas por células nuevas del mismo tipo (Domínguez, 2015). Todo esto con el objetivo de crear un sistema inmunitario funcional en el individuo (IDF, 2020). A continuación, en la figura 1 se describe el proceso que conlleva el tratamiento.

**Tabla 4.** Protocolo empleado

---

*Caso 1*

---

1. Selección de pacientes
  
2. Instalación de un catéter venoso central
  
3. Obtención de una muestra de células de la médula ósea, las cuales fueron criogenizadas por si se debían usar luego
  
4. Recolección de muestra de células madre bajo anestesia general; células mononucleares y células CD34+
  
5. Las células CD34+ fueron estimuladas con citoquinas y luego ocurrió la transducción con el vector retroviral (GIADA1)

6. En los días 2 y 3 previo al tratamiento, se realizó el acondicionamiento no mieloblástico, por vía intravenosa administración de busulfan

7. Infusión de las células CD34+

TERMINADO

*Caso 2*

1. Selección de pacientes

2. Toma de una muestra de células CD34+, las cuales fueron divididas en dos grupos de prueba

3. Un grupo de células uso el vector retroviral (MMVL-ADA) y el otro el de GCsapM-ADA, después ambas muestras fueron combinadas generando el producto final

4. Se dividieron los pacientes en dos grupos; uno de 4 pacientes (grupo 1) y otro de 6 (grupo 2)

5. Al grupo 2, se les retiró el tratamiento de PEG-ADA y se les administró busulfan

6. Las células CD34+ modificadas genéticamente con los vectores retrovirales fueron introducidas a los pacientes por infusión intravenosa

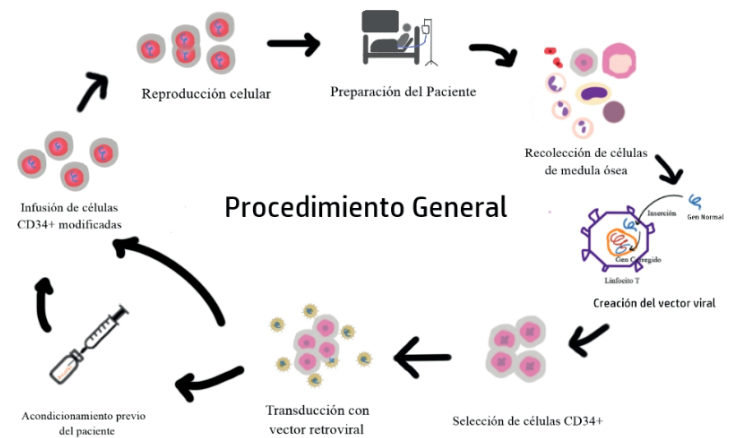
TERMINADO

## Caso 3

1. Selección de pacientes
2. Administración de primera dosis de busulfan por vía intravenosa al paciente
3. Administración de la segunda dosis de busulfan
4. Recolección de células de médula ósea
5. Modificación de las células recolectadas tras ser agotadas de eritrocitos y enriquecidas para células CD34+
6. Pre estimulación de las células CD34+ en presencia de RetroNectin
7. Transducción de células CD34+ en los días 2 y 3
8. Administración de busulfan e infusión del producto tras alcanzar los criterios de prueba con respecto a las células transducidas

Se extraen las células madre hematopoyéticas del paciente, que contienen el gen defectuoso o el gen mutado, a través de una extracción periférica de médula ósea; lo que significa que se obtienen del torrente sanguíneo y luego se transfieren a un laboratorio (IDF, 2020).

**Figura 1.** Procedimiento general de tratamiento



De manera simultánea con el primer paso, se crea una copia corregida del gen que tiene la mutación, ya sea en la proteína ADA, en el cromosoma X o el gen IL7RA, entre otros y, luego es introducida en un virus el cual ha sido desactivado, concepto al cual también se le acuña el término de vector viral (IDF, 2020). Ahora bien, tras el proceso de modificación o desactivación del virus, este pierde la capacidad de autorreproducirse, pero aquellas propiedades y características que le permiten penetrar las células permanecen intactas.

Se seleccionan las células CD34+ del conjunto de células madre extraídas anteriormente. Estas células resultan fundamentales para la obtención de un resultado eficiente, puesto que son células que poseen antígenos CD34 en su superficie: proteínas que poseen la función de reemplazar las células viejas y defectuosas por células nuevas. Asimismo, las células CD34+ purificadas son capaces de reconstruir la hematopoyesis multinaje en pacientes con IDCG, a fin de hacerlos inmunodeficientes y hacer que no rechacen las células humanas que les son implantadas (Mera, 2007).

El conjunto de células CD34+ luego es transducido mediante el uso de un vector retroviral; GIADA 1, MMVL-ADA, GCsa-pM-ADA, LVXSCID-ND, entre otros (IDF, 2020). Esta técnica de transducción se realiza a fin de que el vector viral penetre el mayor número de células madre infectadas y les transfiera el gen correcto (IDF, 2020). Las células modificadas son luego congeladas (IDF, 2020). Cabe destacar que para cada tipo de IDCG se debe de emplear un vector distinto que se enfoque en



la restauración del gen defectuoso requerido.

El paciente puede o no recibir acondicionamiento como proceso preliminar al tratamiento (IDF, 2020). Con respecto al análisis de los casos clínicos, todos los pacientes recibieron un acondicionamiento no mieloablativo previo, en el cual se les administró busulfan en dosis variantes dependiendo del caso (Aiuti et al., 2009; Mamcarz et al., 2019; Armijo et al., 2012; OPS, s.f.), puesto a que este tratamiento busca: eliminar las células anómalas del organismo, crear espacio en la médula ósea para las nuevas células y de este modo evitar el rechazo de las nuevas células (Carreras, 2016).

Las células son retiradas del almacenamiento o criopreservación, proceso también denominado rescate hematopoyético (Carreras, 2016) y son inyectadas de vuelta al paciente (IDF, 2020).

Como último paso, las células con el gen corregido ingresan al cuerpo del paciente y luego llevan a cabo el proceso de reproducción celular, que para este tipo de células se desarrolla a través de la mitosis (IDF, 2020). Lo que significa que, las células con el gen corregido se dividen y crean copias idénticas de sí mismas, denominadas como células hijas (IDF, 2020). Con el paso del tiempo y en un estimado de dos o tres meses las células modificadas ya se habrán esparcido por todo el cuerpo del paciente, conformando así su nuevo sistema inmunitario (IDF, 2020).

Ahora bien, tras el análisis de los casos clínicos es posible determinar que en los tres casos evaluados se emplean técnicas similares (tabla 4), pero, se ven ciertas variaciones en la secuencia de la metodología, difiriendo con aquella descrita anteriormente.

La tabla 5 muestra los pasos desarrollados en la metodología de cada caso clínico. Pasos tales como la selección de pacientes, la recolección de células de madre, la recolección de células CD34+, proceso preliminar a su modificación mediante la utilización de vectores virales, la administra-

ción de busulfán para el acondicionamiento previo del paciente y finalmente la infusión de las células transducidas, son técnicas desarrolladas en los tres casos, lo cual da a entender que el procedimiento expuesto anteriormente, como procedimiento estándar de la terapia génica para la IDCG, es bastante parecido a la metodología empleada en cada caso, ya que las técnicas practicadas son similares e inclusive iguales. Por otro lado, el orden en el protocolo y el desarrollo de cada paso es la diferencia principal. No obstante, teniendo en cuenta que al finalizar el tratamiento todos los pacientes presentaron el mismo resultado, de la infusión de células a partir de un vector viral y la administración de busulfan, no resulta crucial el discutir sobre estos dos factores, pues no supone una variación en el efecto de la terapia.

**Tabla 5.** Efectos secundarios en pacientes casos 1,2 y 3

Efecto Secundario	Pacientes que lo Reportaron
Neutropenia	7
Trombocitopenia	7
Infecciones relacionadas con el catéter venoso central	3
Hepatitis autoinmune	3
Mucositis	2
Infecciones diseminadas por bacilo de Calmette-Guérin	2
Reactivación del virus de Epstein-Barr	1
Hipertensión	1
Anemia hemolítica	1

Por otra parte, en los casos estudiados, la terapia génica fue usada para tratar las IDCG relacionadas con la deficiencia de ADA y con la deficiencia ligada al cromosoma X, los pacientes presentaron una serie de efectos secundarios luego de finalizar el tratamiento (Tabla 5) (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019).

Es importante resaltar que algunos de los pacientes llegaron a presentar dos o más efectos secundarios; por esto es por lo que en la tabla 5 aparecen 27 reportes de distintos efectos secundarios, así solo

hayan participado 24 pacientes en los casos, los efectos secundarios más frecuentes fueron la neutropenia y la trombocitopenia (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019). La neutropenia afecta a los neutrófilos; células del sistema inmune encargadas de ingerir, matar y digerir microorganismos externos como bacterias u hongos (Justiz & Zito, 2020). Por otra parte, la trombocitopenia es una enfermedad en donde el organismo crea anticuerpos que atacan los trombocitos; células encargadas de formar coágulos en la sangre, afectando así la cantidad presente en el cuerpo (Harvard medical School, 2018). Por ende, las dos enfermedades que se presentan con mayor frecuencia tienen relación con el sistema inmune.

Además, se presentaron otro tipo de efectos secundarios como lo son las infecciones relacionadas con el catéter venoso central, hepatitis autoinmune mucositis, reactivación del virus de Epstein-Barr, hipertensión y anemia hemolítica. En otras palabras, los efectos secundarios presentados por los pacientes se encontraban relacionados con deficiencias del sistema inmune, con diferentes infecciones, y con componentes encontrados en el torrente sanguíneo. Ahora bien, cabe resaltar que los efectos secundarios fueron resueltos de manera eficaz y sin mayores complicaciones (Aiuti et al., 2009; Candotti et al., 2012; Mamcarz et al., 2019).

### Discusión y conclusiones

A partir de los resultados encontrados en los casos clínicos estudiados y la información recolectada, se infiere que, la IDCG es una enfermedad cuyo diagnóstico puede cambiar por completo la vida de aquellos que la padecen y de igual forma la vida de sus familiares, dejando de lado las actividades sociales y adentrándose en un mundo de aislamiento y monitoreo constante. No obstante, existen diversos tratamientos que pueden ser aplicados para esta enfermedad específica, los cuales se han demostrado efectivos a partir de los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos. Un claro ejemplo es la terapia génica, cuyo primer resultado exitoso se

realizó en el año 1989, el cual consistió en la corrección del error genético ex vivo por transferencia génica de los linfocitos de una niña de cuatro años quien padecía de IDCG como consecuencia de una deficiencia de la proteína ADA. Asimismo, este resultado exitoso se replicó en los tres casos estudiados, en los cuales 23 de los 24 pacientes obtuvieron resultados positivos y una notoria mejora en su salud. A partir de esto, es posible concluir que la terapia génica sí resulta ser un tratamiento efectivo para la IDCG.

Adicionalmente, en los casos estudiados se evidencia que la efectividad de la terapia génica se ve influenciada por el tipo de IDCG que el paciente tratado padece, pues al finalizar el análisis de los tres casos clínicos se pudo determinar que el número de resultados esperados (se garantiza un funcionamiento normal y funcional del sistema inmunológico) fue mejor en el caso clínico de IDCG-X, que en los casos de IDCG-ADA. Ya que, 87.5% de los pacientes con IDCG-X presentaron resultados esperados, mientras que solo el 50% de los pacientes con IDCG-ADA evidenciaron los resultados esperados. Por otra parte, los beneficios presentados por algunos pacientes dan a entender que la terapia génica es un tratamiento a largo plazo, que mejora la calidad de vida de los pacientes y que en algunos casos hasta resuelve enfermedades que se presentaban anteriormente.

Con respecto al protocolo, es posible concluir que la metodología empleada en los casos estudiados tiene un alto grado de similitud entre ellos, no obstante, se presentaron ciertas diferencias, siendo estas: el orden en el que se llevó a cabo el procedimiento, los vectores retrovirales usados y las dosis de busulfán administradas. En donde la última diferencia mencionada fue la única que influyó en el resultado de los pacientes al finalizar el estudio. Ya que, el paciente del caso 2, quién recibió la mayor dosis de busulfán, presentó el recuento de plaquetas más bajo, mientras que, el paciente que recibió la dosis más baja de busulfán, experimentó menores disminuciones en los recuentos de neutrófilos y plaquetas (Candotti et al., 2012). Por

lo tanto, se puede decir que las dosis de busulfán pueden llegar a afectar otras partes del organismo, o incrementar las posibilidades de presentar efectos secundarios.

Finalmente, con respecto a los efectos secundarios presentados por el total de pacientes de los tres casos, luego de finalizado el tratamiento, se pudo concluir que los dos más comunes fueron la neutropenia y la trombocitopenia, sin embargo, otras condiciones como las infecciones relacionadas con el catéter venoso central, la hepatitis autoinmune y la mucositis se presentaron en más de un paciente. Sin embargo, la presencia de estos efectos secundarios no evocó algún peligro o afectación permanente en la salud de los pacientes, pues con el paso del tiempo se curaron por completo.

En conclusión, la terapia génica es un tratamiento que demuestra gran potencial para este tipo de enfermedad monogénica y por tanto debe de ser considerado por pacientes que padezcan de IDCG-X o IDCG-ADA. Esto se debe principalmente a que además de los resultados positivos obtenidos en los tres casos clínicos estudiados, que indican una clara mejoría en salud de estos pacientes, la terapia génica es un tratamiento de amplia magnitud, la cual cuenta con varios tipos y metodologías diferentes, por lo que es posible adecuar el tratamiento con respecto a las necesidades del paciente y el tipo de IDCG que padece junto a sus implicaciones.

### Referencias

Agudelo, C., & Martínez, L. (2013). Terapia génica: una opción de tratamiento y una controversia ética. *Salud*, 29(2), 341-350.

Aiuti, A., Cattaneo, F., Galimberti, S., Benninghoff, U., Cassani, B., Callegaro, L., et al. (2009, enero 29). Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 360(5), 447-458. doi: 10.1056/NEJMoa0805817.

Apagüño, C., Peceros, J., Pomar, R., Véliz,

B., & Ballona, R. (2019). Infección diseminada por Bacilo Calmette-Guérin en un lactante con inmunodeficiencia: reporte de caso. *Infección diseminada por Bacilo Calmette-Guérin en un lactante con inmunodeficiencia: reporte de caso*, 36(1), 134-137. <https://dx.doi.org/10.17843/rp-mesp.2019.361.3666>

Armijo, J., Soto-Aguilar, F., & Brito, C. (2012). Tétanos generalizado: caso clínico y revisión del tema. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 50(4), 229-233. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272012000400004>

Austin-Ward, E. D., & Cecilia, V. G. (1998). La terapia génica y sus aplicaciones. *Revista Médica de Chile*, 126(7), 838-845. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98871998000700013>

Burón Hernández, Jesús Salím, & Insua Arregui, Concepción. (2022). Severe Combined Immunodeficiency: Case presentation. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 38(1), e1466. Epub 15 de abril de 2022. Recuperado en 15 de noviembre de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892022000100004&lng=es&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000100004&lng=es&tlng=en).

¿Qué significa inmunogenicidad? | BioSim. (2016). Biosim.es. <https://www.biosim.es/inmunogenicidad-en-biosimilares/>

Candotti, F., Shaw, K., Muul, L., Carbonaro, D., Sokolic, R., Choi, C., et al. (2012, Nov 10). Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. *Blood*, 120(18), doi: 3635-3646. 10.1182/blood-2012-02-400937

Carreras, E. (2016). GUÍA DEL TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA PARA EL PACIENTE. Fundación Josep Carreras. <https://www.f-carreras.org/es/guiatrasplante>

Cayón, S. (2017). Terapia génica: estado actual y perspectivas.

- Contreras, M., Chávez, N., Guamán, G. y Guerrero, A. (2021). Efectividad y aplicación de la terapia génica en la enfermedad del cáncer. *Código Científico Revista de Investigación*, 2(1), 65-73.
- Cui-Cui Ma, Zhen-Ling Wang, Ting Xu, Zhi-Yao He, Yu-Quan Wei (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019, *Biotechnology Advances*, Volume 40, ISSN 0734-9750, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107502>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975019302022>)
- Domínguez, M. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev Med UV*.
- Encina Silva Gonzalo (2022). Avances en terapia génica en humanos: algunos conceptos básicos y un recorrido histórico, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33 (2), 109-118, ISSN 0716-8640 <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.03.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000281>)
- Harvard medical School. (2018). Thrombocytopenia. Harvard Health Publishing.
- Hoyos Bachiloglu, R., Sotomayor F, C., Poli, C., (2019). Inmunodeficiencia combinada severa: Es tiempo de su detección precoz. *Rev. chil. pediatra*. 90(6).
- IDF. (2020). Scid Compass / Terapia génica. Immune Deficiency Foundation.
- Justiz, A. A., & Zito, P. M. (2020). Neutropenia. *StatPearls*.
- Kohn, D., & Kuo, C. (2019). *IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases* (6th ed., Vol. 30).
- Mamcarz, E., Zhou, S., Lockey, T., Abdelsamed, H., Cross, S., Kang, G., et al. (2019, Abril 18). Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. *The new england journal of medicine*, 380(16), 1525-1534. 10.1056/NEJMoa1815408
- Mera, C. (2007). Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)*, Vol. 5 (1).
- Murguía, J. G. (2020). Inmunodeficiencia combinada grave: informe de caso. *Alergia, Asma e Inmunológicas Pediátricas*, 29(1), 37-41.
- NEWBORSCREENING. (2014). Inmunodeficiencia combinada grave. *Newborn Screening*.
- NIH. (2014). About Severe Combined Immunodeficiency. National Human Genome Research Institute.
- OPS. (n.d.). Poliomielitis. Organización Panamericana de la Salud.
- Ronchera-Oms, C. L., & Gonzáles, J. M. (2002). FARMACIA HOSPITALARIA TOMO II. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- Ruiz, M. (2005). Terapia génica: ¿Qué es y para qué sirve? *Anales del Sistema de Navarra*, 28(1), 17-27.
- Sáenz, H. (2003). La terapia de reemplazo enzimático en el tratamiento de enfermedades genéticas. *UNIVERSITAS SCIENTIARUM*, 8(2), 31 - 42.
- Saucedo, A. G., Espinosa, S. E., González, M. E., & Medina, E. A. (2018). Inmunodeficiencias ciencias combinadas graves, ¿enfermedades raras o subregistradas? *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 27(2), 37-43.
- Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S (2019). Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. [acceso 27/03/2021]; 2:415-35. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28\\_immunodeficiencias\\_primarias.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28_immunodeficiencias_primarias.pdf)