

Terapia génica: del cine de ciencia ficción a la medicina actual

Miguel Angel Torres Vega^{1*} y Ana Gabriela Montiel Martínez²

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México

* Dirección para correspondencia: miguel.torresv@incmnsz.mx

Todos sabemos que, si alguno de nosotros tiene el cabello rizado o los ojos de un color particular, son características que heredamos de nuestros padres, abuelos o familiares. Sin embargo, detrás de estas similitudes visibles existen procesos celulares complejos: si pudiéramos analizar las células de cada miembro de la familia a nivel molecular, podríamos entender mejor la relación entre la herencia genética y la apariencia física. Dentro de cada célula se encuentra el ácido desoxirribonucleico o ADN, encargado de transmitir esta información genética de padres a hijos. El ADN guarda la información en fragmentos llamados genes, que contienen las instrucciones para que se sinteticen proteínas y otros elementos clave del cuerpo. Esto ocurre de acuerdo a un dogma central que establece que en todos los organismos, excepto algunos virus, la información fluye del ADN al ARN mensajero (sí, esa molécula que se utilizó en las vacunas contra COVID19) y hacia las proteínas. Las características heredables, como el color de ojos o el tipo de cabello, están codificadas en el ADN de cada persona. Y si bien estas características suelen ser inofensivas, el ADN también puede aportar información sobre enfermedades que afectan la salud.

Este es el caso de la amaurosis congénita de Leber, una enfermedad genética causada por un cambio o mutación en el gen RPE65. Este gen produce una proteína esencial para el funcionamiento adecuado de la retina, pero cuando porta la mutación, la retina no puede realizar el ciclo visual, que es la conversión biológica de un fotón de luz en una señal eléctrica. Esto ocasiona problemas visuales en la niñez que, con el transcurrir de la edad, pueden alcanzar una ceguera total. Durante años, esta enfermedad no tuvo ningún tratamiento, por lo cual las personas afectadas estaban destinadas a vivir con una discapacidad visual severa, teniendo un impacto profundo en sus vidas.

De la ciencia básica a la ciencia ficción y a la revolución médica.

Hasta hace pocos años, hablar de enfermedades genéticas y de la posibilidad de corregirlas modificando el ADN era algo a lo que solo podíamos aspirar en películas de ciencia ficción. Actualmente, este concepto ha sido explorado en varias producciones cinematográficas, lo que también ha ayudado a popularizar y desmitificar la terapia génica. Una de las primeras películas en abordar este tema fue *GATTACA*, una producción de 1997 dirigida por Andrew Niccol.

En *GATTACA*, se plantea la posibilidad de alcanzar la perfección física y mental de los individuos mediante la selección y la modificación genética antes del nacimiento. Esto permitiría a los padres eliminar en sus descendientes enfermedades y rasgos físicos no deseados, haciéndolos lucir perfectos, para que

sus hijos “optimizados o válidos” tuvieran mayores oportunidades en la vida. En este universo, los válidos disfrutaban de los mejores trabajos y una posición privilegiada en la sociedad. Mientras tanto, los no válidos, individuos sin selección ni modificación, son relegados a empleos de bajo estatus, estrictamente por su condición genética. Este es el conflicto que enfrenta Vincent Freeman (interpretado por Ethan Hawke), el protagonista, quien al ser no válido tiene que usurpar la identidad de un válido (Jude Law) para cumplir su sueño de ser astronauta.

Aunque en la película no se explica cómo se puede modificar el genoma de una persona, es evidente que el objetivo es cambiar el ADN en las células embrionarias. Este detalle es importante ya que, en 1997, cuando se filmó *GATTACA*, aún no existían los avances científicos ni las herramientas de edición genética que tenemos hoy en día. Desde entonces, la biotecnología ha avanzado enormemente y lo que antes parecía imposible, hoy es una realidad.

En 2017, gracias a las investigaciones realizadas en el Hospital Infantil de Filadelfia, se diseñó la primera terapia que cambió el curso de la amaurosis congénita de Leber. La estrategia empleada consistió en utilizar un virus no patógeno, llamado vector viral (Figura 1), para transportar una copia normal del gen RPE65 hacia las células de la retina, en donde la proteína que codifica se puede sintetizar de manera funcional. La terapia permite que la retina recupere el ciclo visual, restaurando así la visión en los pacientes.

Este tipo de terapia fue revolucionaria, ya que los pacientes que antes del tratamiento tropezaban con objetos en habitaciones poco iluminadas, después de

una sola dosis del vector con el gen RPE65 lograron desplazarse con facilidad. Los resultados fueron tan impactantes que este tratamiento, llamado Luxturna, fue la primera terapia génica aprobada en Estados Unidos por la FDA (2017) para su uso en humanos. Este avance científico, comercializado por la compañía Spark Therapeutics, representó un cambio radical en el tratamiento de las enfermedades genéticas.

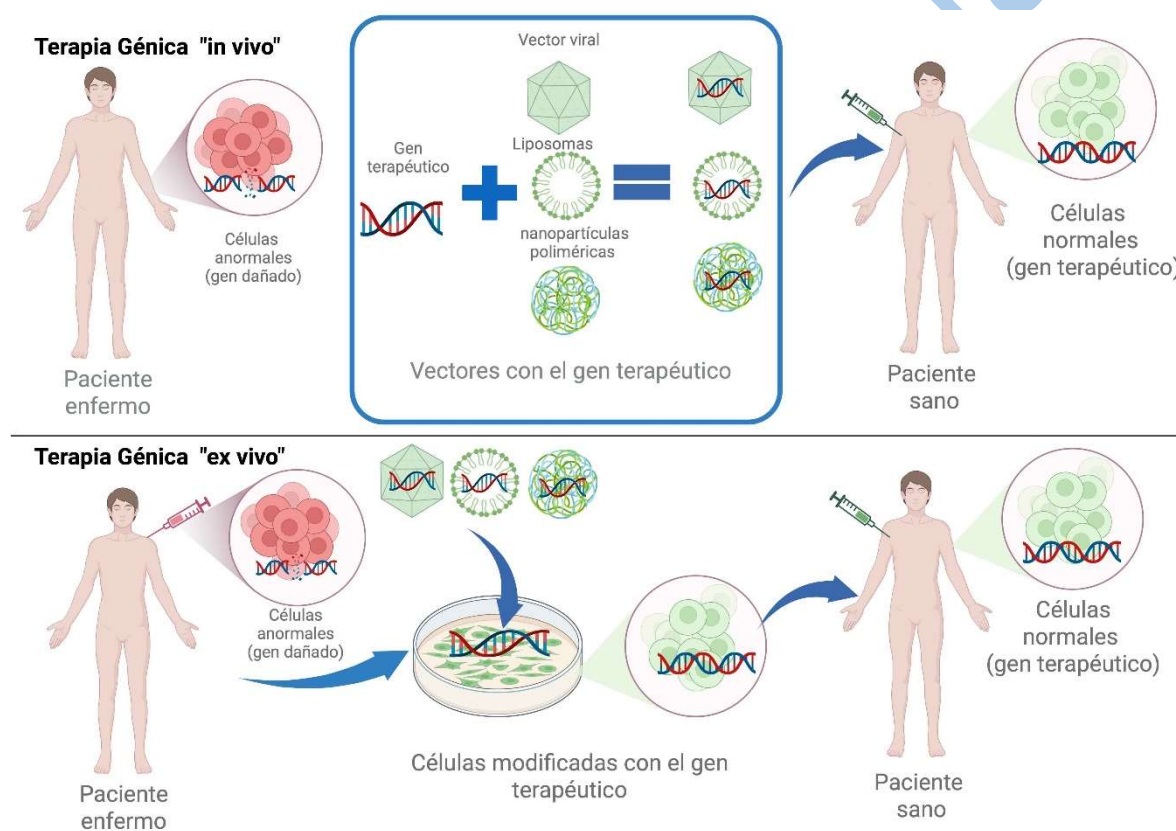


Figura 1. Principio de la terapia génica. Existen dos estrategias principales: *in vivo*, donde el gen terapéutico se introduce directamente en el cuerpo del paciente mediante vectores como virus recombinantes inertes, liposomas o nanopartículas poliméricas; y *ex vivo*, donde las células del paciente se extraen, se modifican genéticamente en el laboratorio y se reintroducen con nuevas propiedades (como en la terapia CAR-T). En ambos casos, el objetivo es restaurar o mejorar la función celular y tratar la enfermedad. Creado en BioRender.

Cabe mencionar que previamente se aprobaron otras terapias génicas en el mundo, tales como Gendicine, contra el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (State Food and Drug Administration, SFDA, China, 2003); Glybera, contra la pancreatitis debido a una deficiencia en la lipoproteína lipasa (European Medicines Agency, EMA, 2012); y Strimvelis, contra la enfermedad del niño de la burbuja, esto es, una inmunodeficiencia severa combinada provocada por la carencia en adenosina deaminasa, ADA-SCID (EMA, 2016). Glybera fue discontinuado, mientras que Strimvelis es controlado por la Fundación Teletón y administrado en el Hospital San Rafael de Milán, ambos de Italia.

Un futuro en el tratamiento de enfermedades que avanza a pasos agigantados

Como observadores, es difícil imaginar todos los esfuerzos detrás de los avances de la terapia génica. En el cine, una parte de estos empeños se refleja en películas como *El origen del planeta de los Simios* (2011), dirigida por Rupert Wyatt, en donde el protagonista Will Rodman (James Franco), es un científico que desarrolla una terapia génica para multiplicar las células neuronales y así tratar el Alzheimer. Antes de probar esta terapia en humanos la administra en chimpancés, quienes sirven de modelos experimentales. Entre ellos destaca una hembra embarazada llamada Ojos Brillantes, quien hereda los genes modificados y los efectos de la terapia a su cría. Este chimpancé macho es rescatado al nacer por Will, quien lo adopta y le da el nombre César. Con el paso del tiempo y el ambiente que lo rodea, César

sorprendentemente aumenta su inteligencia y adquiere razonamiento. ¿Algún día podremos aumentar nuestra inteligencia con un tratamiento genético?

Aunque esta película sigue siendo una ficción, cada año nuevos descubrimientos y avances tecnológicos acercan la terapia génica a realidades antes inimaginables. En el presente, existen varias terapias génicas aprobadas para tratar diversas enfermedades (Tabla 1). Por ejemplo, Zolgensma y Elevidys son tratamientos que emplean virus adenoasociados (VAA) como vehículos para expresar los genes terapéuticos SMN1 y microdistrofina, respectivamente. Estas terapias pueden corregir la atrofia muscular espinal y la distrofia muscular de Duchenne en bebés, logrando mejoras en su calidad de vida y en sus expectativas de longevidad.

Otra terapia aprobada es Hemgenix, un tratamiento para la hemofilia tipo B que utiliza VAA para expresar el factor IX de coagulación, lo cual ayuda a reducir los episodios de sangrado en los individuos afectados. Roctavian sigue una estrategia similar para la hemofilia tipo A, empleando VAA para expresar el factor VIII de coagulación. Además, también se está revolucionando el tratamiento de algunos cánceres mediante inmunoterapias celulares denominadas CAR-T (Receptor de antígeno quimérico de células T). En ellas, se extraen las células inmunitarias del paciente para ser modificadas en cultivo con genes para proteínas activadoras y luego son re-introducidas en el cuerpo (Figura 1). Este tipo de terapias celulares permiten atacar tumores específicos y ya se utilizan en casos de linfoma, mieloma y melanoma.

Nombre Comercial	Indicación Principal	Tipo de Terapia
Luxturna	Amaurosis congénita de Leber (mutación RPE65)	Terapia génica
Zolgensma	Atrofia muscular espinal (SMA)	Terapia génica
Hemgenix	Hemofilia B	Terapia génica
Roctavian	Hemofilia A	Terapia génica
Beqvez	Hemofilia B	Terapia génica
Elevidys	Distrofia muscular de Duchenne	Terapia génica
Casgevy	Anemia falciforme y beta talasemia	Edición génica
Lyfgenia	Anemia falciforme	Terapia génica
Zynteglo	Beta talasemia dependiente de transfusiones	Terapia génica
Libmeldy / Lenmeldy	Leucodistrofia metacromática (MLD)	Terapia génica
Strimvelis	Inmunodeficiencia combinada grave por ADA (ADA-SCID)	Terapia génica
Kymriah	Leucemia linfoblástica aguda de células B	Terapia celular CAR-T
Yescarta	Linfoma de células B grandes	Terapia celular CAR-T
Tecartus	Linfoma de células del manto y leucemia linfoblástica aguda	Terapia celular CAR-T
Breyanzi	Linfoma de células B grandes	Terapia celular CAR-T
Abecma	Mieloma múltiple	Terapia celular CAR-T
Vyjuvek	Epidermólisis bullosa distrófica	Terapia génica
Imlygic	Melanoma metastásico	Virus oncolítico
Kebilidi	Deficiencia de AADC	Terapia génica
Adstiladrin	Cáncer de vejiga no músculo-invasivo	Terapia génica

Tabla 1. Terapias génicas y celulares aprobadas recientemente para uso clínico en seres humanos. La tabla muestra los tratamientos que han recibido autorización por agencias regulatorias como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), junto con su indicación terapéutica principal y el tipo de tecnología empleada (como terapia génica con vectores virales, edición génica o células CAR-T). Esta recopilación evidencia el avance de la biotecnología médica en el tratamiento de enfermedades genéticas, hematológicas y oncológicas, y refleja cómo distintas plataformas están siendo utilizadas para desarrollar terapias innovadoras con potencial curativo.

Un avance reciente es la aprobación de Casgevy, una terapia para la anemia de células falciformes y la betatalasemia que emplea la tecnología de edición genética CRISPR/Cas9 (a las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas se les denomina en inglés CRISPR; Cas9 es una enzima que corta el ADN). En la anemia de células falciformes y en la betatalasemia hay una deficiencia en la producción de hemoglobina normal y en la función de los glóbulos rojos. Por medio de la edición genética con CRISPR/Cas9, en las células madre sanguíneas se reactiva la síntesis de hemoglobina fetal, compensando así la deficiencia de hemoglobina en los glóbulos rojos de los niños y adultos y aliviando los signos y síntomas de estas enfermedades. Las pioneras de la tecnología de edición genética CRISPR/Cas9, Jennifer A. Doudna y Emmanuelle Charpentier, recibieron el Premio Nobel de Química en 2020. Otro ejemplo es el trabajo sobre sordera que se presentó en el Congreso de Terapia Génica y Celular en Roma, en octubre del 2024. El doctor Yilai Shu, de Fudan University, hizo reproducir videos mostrando a varios niños con una mutación en el gen OTOF que les impide oír. Luego de su tratamiento de terapia génica, los niños respondieron rápidamente a los sonidos identificando la dirección, comenzaron a hablar y a socializar.

México también diseña terapias génicas

Hasta ahora, las terapias génicas aprobadas para uso en humanos han sido desarrolladas en países con una infraestructura científica robusta como Estados

Unidos, China, Reino Unido o Italia. Sin embargo, es importante mencionar que en distintos centros de investigación de nuestro país, grupos de científicos están explorando el potencial de esta tecnología para tratar diversas enfermedades, aunque la mayoría de estos proyectos están aún en etapa preclínica.

Un ejemplo claro de esto es el trabajo del doctor Rogelio Hernández Pando, investigador del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, quien está desarrollando una terapia para combatir la tuberculosis pulmonar progresiva ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, utilizando un adenovirus recombinante que media la expresión de interleucina-12 (IL-12) (Mata-Espinoza *et al.*, 2019).

En este mismo Instituto, nuestro grupo en el Departamento de Gastroenterología ha propuesto un tratamiento para la encefalopatía hepática, que es común en personas con daño hepático crónico o cáncer de hígado, y que ocasiona problemas mentales, motores e inclusive la muerte. La estrategia consiste en aplicar un baculovirus modificado que acarrea el gen de la glutamina sintetasa, una enzima que ayuda a normalizar los niveles de amonio, agente causante de la enfermedad. Lo interesante es que esta terapia se aplica en músculo esquelético, por lo cual este tejido se está “transformando” en hígado (Espíritu-Ramírez *et al.*, 2019).

Otro ejemplo es el trabajo del doctor Juan Socorro Armendáriz Borunda y su equipo, en la Universidad de Guadalajara. En este caso, han logrado revertir la fibrosis hepática a la mitad, disminuyendo la acumulación de colágeno tipo I en el

hígado de ratas, a través de un vector adenoviral que media la síntesis de la proteína metaloproteinasa de matriz 8 (MMP-8), también en el músculo esquelético (García-Bañuelos *et al.*, 2023).

En la terapia contra el Parkinson que está desarrollando el doctor Daniel Martínez Fong en el CINVESTAV, se están administrando nanopartículas “funcionalizadas” con neurotensina a las neuronas dopaminérgicas dañadas para que expresen el factor neurotrófico cerebral dopaminérgico humano (hCDNF). En un modelo en rata de la enfermedad, se obtuvo una recuperación en la arquitectura del cerebro y en la conducta motora (Fernández-Parrilla *et al.*, 2022).

También en el CINVESTAV, el doctor Luis Marat Álvarez Salas y su grupo de investigación han trabajado en el diseño de aptámeros, los cuales son moléculas de ARN que pueden unirse específicamente a una proteína o un patógeno. Ellos han desarrollado el aptámero Sc5c3, que es capaz de bloquear en células en cultivo la infección del virus del papiloma humano tipo 16 (HPV16), uno de los principales causantes del cáncer cervicouterino. (Valencia-Reséndiz *et al.*, 2018).

Y finalmente, una investigación mexicana que trascendió a la fase clínica fue encabezada por el doctor Hugo Barrera Saldaña, quien es investigador de la Universidad Autónoma de Nuevo León, y el doctor Estuardo Aguilar Córdova, quien trabaja en Massachusetts, Estados Unidos. Ellos evaluaron una inmunoterapia génica en pacientes con cáncer de próstata localizado, por medio de un vector adenoviral con el gen de la timidina quinasa del virus del herpes simple tipo I, que promueve la muerte solo de las células tumorales. El seguimiento a largo plazo

mostró que el tratamiento fue bien tolerado y que los pacientes no desarrollaron metástasis, lo cual fue muy alentador (Rojas-Martínez *et al.*, 2013).

Todos estos trabajos muestran que, aunque el desarrollo de terapias génicas en México aún enfrenta retos importantes, el conocimiento, la creatividad y la capacidad técnica ya están presentes. Lo que sigue es fortalecer los puentes entre la investigación, los inversionistas, los órganos de regulación (COFEPRIS), las farmacéuticas y su aplicación clínica, para que, en el futuro cercano, estos avances puedan convertirse en tratamientos reales para pacientes en nuestro país.

El gran desafío: democratizar la terapia génica

En una aproximación a la problemática que enfrenta la población en general para tener acceso a los tratamientos novedosos, podemos referirnos a la película *Decisiones extremas* (2010). En este filme, podemos atestiguar la lucha de John Crowley (Brendan Fraser), un padre de familia que busca incansablemente una opción de tratamiento para sus dos hijos, quienes han sido diagnosticados con la enfermedad de Pompe. Este padecimiento es causado por una deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA), que afecta a los músculos, y si no se trata es incurable y mortal. En la búsqueda de una cura para esta enfermedad, John conoce al científico Robert Stonehill (Harrison Ford), quien ha estado investigando un fármaco basado en el remplazo enzimático que, si bien no está enfocado en la modificación genética, ejemplifica perfectamente el desafío que involucra la

obtención de fondos económicos para realizar investigación y desarrollar fármacos que no cumplen con el objetivo de obtener grandes ganancias monetarias.

En *Decisiones extremas* también se recrea el proceso extraordinario de la generación de una *startup*, esto es, la transición de un desarrollo científico en una universidad a la formación de una empresa biotecnológica, un aspecto muy poco explorado en México. En esta transición, el doctor Stonehill y John se enfrentan a la obtención de fondos por medio de donativos, a la compra de equipo para llevar a cabo un proceso de producción en masa –o escalamiento– y al crecimiento de la empresa a través de socios que aportan capital, ideas y directrices. También a la implementación de buenas prácticas en la producción de la enzima para la aprobación por la FDA; a la competencia con otros grupos de investigadores con diferentes propuestas y, luego, a la absorción de la *startup* por una empresa farmacéutica gigante. Ya superadas estas etapas, confrontan la implementación de los ensayos clínicos y la difícil decisión ética de seleccionar al grupo de pacientes que recibirá el primer lote de enzima terapéutica con criterios “objetivos”.

Facilitar el acceso a las terapias génicas aprobadas es un objetivo crucial. Sin embargo, los altos precios en el mercado farmacéutico son la principal barrera que impide que estén al alcance de todos. Por citar ejemplos, Luxturna tiene un precio de 850,000 dólares por el tratamiento para ambos ojos, mientras que Zolgensma y Casgevy superan los 2 millones de dólares.

Para hacer más equitativo el acceso a los fármacos biotecnológicos, cobra un sentido enorme el apoyar e incentivar a la investigación científica, especialmente

aquella centrada en tratamientos novedosos que se desarrollan en instituciones públicas de nuestro país. Solo de esta manera podremos competir con las grandes industrias farmacéuticas para reducir los costos de este tipo de terapias y permitir que, en un futuro cercano, muchas de las enfermedades que heredamos de nuestros ancestros o que adquirimos en el transcurso de nuestras vidas puedan tratarse o curarse desde los genes.

Otros retos de la terapia génica

En *El origen del planeta de los simios*, hay varias escenas que ilustran algunas de las dificultades que la terapia génica ha tenido que resolver. Cuando Will administra el vector viral terapéutico a su padre, él mejora en sus capacidades mentales y físicas, pero el efecto es de corta duración debido a que el sistema inmunitario neutraliza el tratamiento. Este vector viral aparentemente puede replicarse, exhibe toxicidad y logra diseminarse por aire, por lo que otros humanos se contagian y empiezan a sangrar y a enfermar. Actualmente, los vectores para terapia génica son de familias de virus más seguras (como el VAA), no se replican y pueden sostener la expresión de un gen terapéutico por más de 10 años (Moldavskii *et al.*, 2025; Booth *et al.*, 2025).

Algunas terapias génicas exhiben efectos secundarios, tales como una respuesta exacerbada del sistema inmunitario (inflamación); sin embargo, se han logrado controlar con medicamentos. Cuando se utilizan vectores como el lentivirus,

que pueden insertar al azar su genoma en el DNA humano, se corre el riesgo de alterar la expresión de un gen del huésped, pudiendo desarrollar cáncer. No obstante, este riesgo es muy bajo. Por otra parte, las terapias génicas se han concentrado en las células somáticas, esto es, no son heredables. La UNESCO ha recomendado no llevar a cabo terapias génicas en células germinales (gametos o embriones) que sí pueden transmitirse a los descendientes, debido al desconocimiento a largo plazo de los efectos de estos tratamientos; también a la posibilidad de una “mejora genética”, que sea discriminatoria, como fue vislumbrado en *GATTACA*.

La aplicación de terapias génicas requiere de instalaciones y de entrenamiento muy especializado, con el que cuentan solo algunos centros de investigación y hospitalarios de élite. Como parte de la aplicación de estas terapias de manera masiva a la población, se deben multiplicar los esfuerzos por incrementar la infraestructura hospitalaria y el entrenamiento con capacidades especiales, así como implementar un seguimiento permanente de los pacientes.

Con esta aproximación terapéutica, la relación riesgo/beneficio ha sido favorable para el beneficio, sobre todo para aquellos pacientes que no tenían ninguna alternativa de tratamiento y ahora llevan varios años de sobrevida. Esto ha resultado en la aprobación para uso en humanos de más de 20 terapias génicas y la lista se incrementará muy rápidamente con las nuevas investigaciones que están en marcha.

Agradecimientos

Se agradece al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación por la beca otorgada a A.G.M.M durante sus estudios de doctorado (CVU 631032).

Referencias

Booth C, Masiuk K, Vazouras K *et al.* (2025). Long-Term Safety and Efficacy of Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *New England Journal of Medicine* 393:1486-1497.

García-Bañuelos J, Ocegüera-Contreras E, Sandoval-Rodríguez A *et al.* (2023). AdhMMP8 Vector Administration in Muscle: An Alternate Strategy to Regress Hepatic Fibrosis. *Cells*, 12:17, 2127.

EMA (European Medicines Agency). Recuperado de: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview#committee-for-advanced-therapies-12383>.

Espíritu-Ramírez P, Ortega-Balderas NY, Sevilla-Tapia L *et al.* (2019). Gene therapy for treatment of chronic hyperammonemia in a rat model of hepatic encephalopathy. *Annals of Hepatology* 17(6):1026-1034. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7203>.

Fernandez-Parrilla MA, Reyes-Corona D, Flores-Martinez YM *et al.* (2022). Cerebral dopamine neurotrophic factor transfection in dopamine neurons using neurotensin-polyplex nanoparticles reverses 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal neurodegeneration. *Neural Regeneration Research* 17(4):854-866. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.321001>.

Mata-Espinoza DA, Francisco-Cruz A, Marquina-Castillo B *et al.* (2019). Immunotherapeutic effects of recombinant adenovirus encoding interleukin 12 in experimental pulmonary tuberculosis. *Scandinavian Journal of Immunology* 89(3):e12743. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12743>.

Moldavskii D, Gilazieva Z, Fattakhova A *et al.* (2025). AAV-Based Gene Therapy: Opportunities, Risks, and Scale-Up Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 26(17):8282. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26178282>.

Rojas-Martínez A, Manzanera AG, Sukin SW *et al.* (2013). Intraprostatic distribution and long-term follow-up after AdV-tk immunotherapy as neoadjuvant to surgery in patients with prostate cancer. *Cancer Gene Therapy* 20(11):642-649. DOI: <https://doi.org/10.1038/cgt.2013.56>.

Valencia-Reséndiz DG, Palomino-Vizcaino G, Tapia-Vieyra JV *et al.* (2018). Inhibition of human papillomavirus type 16 infection using an RNA aptamer. *Nucleic Acid Therapeutics* 28(2):97-105. DOI: <https://doi.org/10.1089/nat.2017.0687>.

Manuscrito aceptado