

ÍNDICE

PROLOGO	13
por José María Almendral del Río	

Parte I. Introducción	17
------------------------------	----

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS GENERALES. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

1. Introducción	19
2. De factores a genes cromosómicos	20
3. De cromosomas a ácidos nucleicos	23
4. De secuencias de nucleótidos a genes aislados	26
5. De genes aislados a genes clonados	30
6. De genes clonados a genes manipulados	33
7. El gen como medicamento	34
8. Los primeros tratamientos	36
9. Nuevos progresos. Nuevas esperanzas	38
Lecturas recomendadas	39

Parte II. Elementos básicos	41
------------------------------------	----

CAPÍTULO 2. PATOLOGÍAS TRATABLES POR TERAPIA GÉNICA

1. Introducción	43
2. Enfermedades metabólicas	44
2.1. Tipos de disfunciones metabólicas	45
2.2. Tipos de mutaciones	47
2.3. Terapias convencionales	50
2.4. Modelos animales de enfermedades monogénicas	50
2.5. El cáncer como enfermedad con causa genética	52
2.6. Componentes genéticos de las infecciones virales	53
2.7. Otras enfermedades	54
Lecturas recomendadas	54

CAPÍTULO 3. LOS GENES TERAPÉUTICOS

1.	Introducción	55
2.	Identificación de genes	55
2.1.	Aislamiento de genes con producto no conocido	56
2.1.1.	Topografía cromosómica	56
2.1.2.	Mapeo físico	58
2.1.3.	Tipos de marcadores	59
2.1.4.	Estudios de relación de proximidad entre loci	60
2.2.	Aislamiento de genes con producto conocido	61
2.3.	El proyecto Genoma Humano	63
3.	Aislamiento y manipulación de genes	65
4.	Expresión de genes	66
	Lecturas recomendadas	68

CAPÍTULO 4. LAS CÉLULAS BLANCO DE LA TERAPIA GÉNICA

1.	Introducción	69
2.	Celulas blanco homólogas	70
3.	Celulas blanco heterólogas	72
4.	Terapia celular	73
5.	Celulas precursoras	75
	Lecturas recomendadas	78

CAPÍTULO 5. VECTORES DE TRANSFERENCIA GÉNICA

1.	Introducción	79
2.	Vectores virales	79
2.1.	Retrovirus. Biología	80
2.1.1.	Vectores basados en Retrovirus	83
2.1.2.	Vectores lentivirales	87
2.2.	Adenovirus. Biología	87
2.2.1.	Vectores adenovirales	89
2.3.	Biología de los virus adenoasociados	90
2.3.1.	Vectores adenoasociados	93
2.4.	Herpesvirus. Biología	93
2.4.1.	Vectores basados en herpesvirus	95
2.5.	Vaccinia y vectores basados en este virus	96
2.6.	Alfavirus	99
3.	Redireccionamiento de vectores	101
4.	Sistemas no virales	102
4.1.	DNA sin recubrimiento	103

4.2.	Liposomas	103
4.3.	Complejos de DNA con policationes	104
4.4.	Cromosomas artificiales	106
4.5.	Otros	108
5.	Sistemas mixtos	109
	Lecturas recomendadas	111

Parte III. Aplicaciones

CAPÍTULO 6. TERAPIA GÉNICA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

1.	Introducción	115
2.	Fibrosis quística	116
2.1.	Caracterización del gen	117
2.2.	Terapias no génicas	119
2.3.	Terapia génica	119
3.	Inmunodeficiencias	120
3.1.	Terapias no génicas	122
3.2.	Terapia génica	123
3.2.1.	ADA SCID	123
3.2.2.	SCID XI	124
4.	Hemofilias	125
4.1.	Ensayos clínicos de terapia génica para la hemofilia	128
4.2.	Conclusiones	129
5.	Enfermedad granulomatosa crónica	130
6.	Hipercolesterolemia familiar	131
6.1.	Terapias convencionales	131
6.2.	Terapia génica	133
7.	Enfermedades monogénicas con tratamiento por terapia génica en vías de desarrollo	135
7.1.	Distrofias musculares	135
7.2.	Anemia falciforme	138
7.3.	Anemia de Fanconi	139
	Lecturas recomendadas	142

CAPÍTULO 7. TERAPIA GÉNICA DEL SIDA

1.	El SIDA. Introducción histórica	143
2.	El síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida	144
3.	Descubrimiento del agente etiológico del SIDA	144

4.	Aspectos relevantes y particulares de la biología del VIH	145
5.	Terapias farmacológicas anti-VIH	148
6.	Terapia génicas	148
6.1.	Señuelos	149
6.2.	RNA antisentido	150
6.3.	Ribozimas	152
6.4.	Proteínas dominantes negativas	154
6.5.	Anticuerpos intracelulares	154
6.6.	Terapias suicidas	156
7.	Vacunas	156
8.	RNA interferente	158
9.	Conclusión y perspectivas	160
	Lecturas recomendadas	160

CAPÍTULO 8. TERAPIA GÉNICA DEL CÁNCER

1.	Introducción	161
1.1.	Definiciones	161
1.2.	Características fisiológicas de las células tumorales	162
1.3.	Cambios genéticos	162
2.	El cancer como objeto de terapia génica	164
3.	Características de los tumores a tener en cuenta en la terapia génica	164
4.	Tipos de terapia génica antitumoral	165
4.1.	Inactivación de oncogenes	165
4.2.	Reactivación de genes supresores de tumores	166
4.3.	Terapias suicidas	169
4.4.	Inmunoterapias génicas	172
4.5.	Terapias génicas antiangiogénicas	173
4.6.	Terapias génicas basadas en telomerasa	175
4.7.	Otros tipos de terapias génicas antitumorales	177
5.	Conclusión	177
	Lecturas recomendadas	178

CAPÍTULO 9. TIPOS ESPECIALES DE TERAPIA GÉNICA

1.	Introducción	179
2.	Sustitución génica	180
3.	Terapia génica y trasplante de órganos	183
4.	Terapia génica de enfermedades metabólicas no monogénicas	184
4.1.	Diabetes	184
4.2.	Otras enfermedades multifactoriales	187
4.3.	Enfermedades neurodegenerativas	188

5. Terapia génica del dolor	191
6. Terapia génica cardiovascular	192
7. Terapia génica de potenciación	193
8. Terapia génica fetal y germinal	194
9. Conclusión	195
Lecturas recomendadas	195

Parte IV. Terapia génica y sociedad

CAPÍTULO 10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA

1. Introducción	199
2. Regulación general de los ensayos clínicos	200
3. Ética Médica y ensayos clínicos de terapia génica	203
4. Bases éticas de los ensayos clínicos de terapia génica	204
4.1. Código Deontológico Médico	208
Lecturas recomendadas	210

CAPÍTULO 11. EL FUTURO DE LA TERAPIA GÉNICA 211

OBRAS CONSULTADAS 215

GLOSARIO 217