



**[LAURA TROXEL:]** Nosotros sabíamos que Molly tenía una discapacidad visual, porque cuando yo la amamantaba ella miraba en otra dirección hacia alguna luz en otro punto en la habitación.

**[NARRADOR:]** Cuando su hija tenía apenas algunos meses de edad, Laura y Ryan Troxel recibieron noticias desgarradoras. Molly tenía síntomas de una enfermedad hereditaria, un tipo de ceguera. Probablemente perdería lo poco que le quedaba de vista para cuando fuera adulta.

**[RYAN TROXEL:]** Fue devastador. Recuerdo intentar, aún lloro al recordarlo, saber que tu hija no podrá ver.

**[NARRADOR:]** La ceguera de Molly se debía a una mutación en la instrucción genética para una proteína de sus ojos. Desde que los biólogos descifraron el código genético, imaginaron que algún día este conocimiento ayudaría a curar enfermedades como la de Molly. Ese momento al fin ha llegado.

**[JEAN BENNETT:]** Cuando me dí cuenta de que podíamos hacer que un perro ciego viera, fue la primera esperanza real de que podíamos hacerlo con niños y lograr que los niños ciegos también vieran.

**[NARRADOR:]** Esta es la historia de cómo la terapia génica se desarrolló desde un sueño en el laboratorio hasta una revolución en medicina.

**[JEAN BENNETT:]** Tus inyecciones se ven fabulosas, se ve muy emocionante.

**[CIENTÍFICO:]** Y tengo cosas aún más alentadoras que enseñarte.

**[JEAN BENNETT:]** Me interesé en un principio en la terapia génica cuando la gente comenzó a clonar genes y transferirlos a animales. Fue en 1980. Transferían genes a ratones y alteraban su apariencia y su crecimiento. Y me percaté, vaya, esto podría aplicarse para tratar a seres humanos. Y comprendí que esto era lo que quería hacer.

**[NARRADOR:]** La mayoría de los genes son instrucciones para producir proteínas que realizan funciones importantes en diferentes células del cuerpo. Las enfermedades hereditarias son causadas por mutaciones en estos genes. Estas mutaciones resultan en la producción de proteínas defectuosas, o en ocasiones, en la ausencia de la proteína. El principio de la terapia génica es proporcionar a las células una copia corregida del gen mutado para producir la proteína funcional.

**[JEAN BENNETT:]** La gran idea de la terapia génica es tratar una enfermedad desde su raíz. Estas parando la enfermedad al alterar las instrucciones que la célula recibe. Los beneficios son que potencialmente se puede corregir el problema que está causando la enfermedad para que las células funcionen de forma normal. Y que la persona funcione de forma normal. Conocí a mi esposo en la escuela de medicina. Y él sabía desde el principio que quería estudiar neurociencia. Y su mayor interés era la retina.

**[NARRADOR:]** La retina es una capa de tejido nervioso sensible a la luz en la parte trasera del ojo. Convierte la luz en señales que llegan al cerebro a través del nervio óptico.

**[ALBERT MAGUIRE:]** Las personas no se dan cuenta de que la retina es una parte integral del cerebro. Esencialmente se trata del cerebro exprimido, como pasta dental, en la cavidad del ojo. Allí forma una película delgada. Y esa es la película de la cámara, la retina, con la que tú y yo vemos.

**[NARRADOR:]** El interés de Maguire en los ojos y el conocimiento de genética de Bennett se complementaron naturalmente. En la década de 1980, mientras ambos aún eran estudiantes, Maguire se preguntaba si la ceguera podría ser tratada con genes.

**[JEAN BENNETT:]** Albert me preguntó cuando estábamos en la escuela de medicina si el ojo podría ser un buen blanco para la terapia génica. Y le dije, sí, seguro. Lo que no le dije era que no conocíamos ninguno de los componentes necesarios para poder hacerlo. No habíamos identificado genes que al estar mutados causarían esa condición. No sabíamos cómo clonar esos genes.

**[ALBERT MAGUIRE:]** Si hubiera sabido de todos los problemas probablemente habría renunciado.

**[NARRADOR:]** Tomaría décadas ensamblar las herramientas y el conocimiento necesarios. Pero, los ojos eran un buen blanco potencial para desarrollar una terapia génica. Los ojos son de fácil acceso y dos ojos implican que en un experimento uno de ellos puede tratarse, mientras el otro actúa como control. Para Bennett y Maguire la siguiente pregunta era, ¿cómo introduces los genes correctivos en las células que quieres tratar?

**[JEAN BENNETT:]** Puede parecer loco, pero ahora se utilizan los virus. Porque los virus han evolucionado para hacer su función muy bien. Es decir mover a ADN y ARN a través de membranas celulares.

**[NARRADOR:]** Los virus contienen paquetes de información genética, pueden invadir células e introducir sus genes en ellas. Luego, toman el control de la maquinaria celular y generan copias de sí mismos. Los científicos eliminan los genes dañinos de los virus, así como los genes necesarios para su replicación. Después insertan una copia de un gen correctivo. Adheridas a este gen hay secuencias reguladoras que lo dirigen para expresarse en células específicas. Los científicos inyectan grandes cantidades de estos virus modificados en los tejidos que necesitan la terapia. Los virus invaden las células e introducen el gen correctivo, pero sin replicarse.

**[JEAN BENNETT:]** Nuestro primer modelo animal para evaluar la capacidad de los virus de introducir el ADN fue el ratón.

**[NARRADOR:]** Durante la década de los 90, Bennett y sus colaboradores probaron diferentes tipos de virus y métodos para integrarlos en los ojos de los ratones, hasta que mostraron que el procedimiento podía funcionar. Pero los ojos de los ratones son pequeños en comparación con los ojos humanos.

**[JEAN BENNETT:]** La cirugía para llevar un gen al ojo de un ratón es muy diferente a inyectar el ojo de un humano que es 100 veces más grande.

**[NARRADOR:]** Para estar seguros de que un número suficiente de genes podía introducirse y expresarse en ojos del tamaño de los ojos humanos los investigadores necesitaban desarrollar procedimientos en un modelo animal más grande. Una raza de perro resultó ser el modelo perfecto. Los pastores de Briard tienen los ojos de tamaño similar a los ojos humanos. Y, curiosamente, algunos pastores de Briard sufren del mismo tipo de ceguera que afecta a muchos niños. La pareja adoptó a estos dos perros luego de que se retiraron del trabajo en el laboratorio.

**[ALBERT MAGUIRE:]** El pastor de Briard tiene exactamente la misma condición genética que los humanos que sufren de una ceguera congénita llamada Amaurosis de Leber. Así que coinciden casi perfectamente con la condición humana.

**[NARRADOR:]** Tanto en humanos como en perros la Amaurosis de Leber puede deberse a mutaciones en un gen llamado RPE65. Como resultado de la mutación, las células detectoras de luz de la retina llamadas fotorreceptores fallan progresivamente y mueren. Los síntomas se presentan típicamente durante la infancia. Molly Troxel heredó la mutación causante de la enfermedad de sus padres. Cada uno de ellos tiene una copia funcional del gen RPE65, así que su vista funciona bien. Pero, en ambos padres, la otra copia del gen contiene una mutación poco frecuente que provoca una proteína no funcional. Molly heredó dos copias mutadas del gen RPE65, una de su madre y la otra de su padre. Así que sus células no contienen proteína RPE65 funcional. La probabilidad de que dos personas con una mutación poco frecuente en el mismo gen tengan hijos juntos es realmente remota.

**[RYAN TROXEL:]** ¿Sabes? Ella y yo, de alguna manera, nuestros genes crearon a Molly. Lo cual es grandioso, pero respecto a la enfermedad de los ojos, también es algo muy inusual.

**[LAURA TROXEL:]** Creo que Molly tenía como 6 años cuando pudieron definir qué tenía la mutación RPE65. La terapia génica sería una opción para ella algún día. Así que había mucha esperanza maravillosa.

**[NARRADOR:]** La investigación que podía convertir esa esperanza en realidad llegó con la ayuda de los pastores de Briard.

**[JEAN BENNETT:]** No fue sino hasta que tuvimos al pastor de Briard que tuvimos todas las piezas en su lugar. El conocimiento sobre cómo transmitir los genes y el modelo animal apropiado, lo cual es vital.

**[NARRADOR:]** Pero mientras Bennett y Maguire ensamblaban los componentes para tratar la Amaurosis de Leber en perros, otros investigadores ya ponían a prueba terapias génicas para otras enfermedades en humanos. En 1999 ocurrió una tragedia. Jesse Gelsinger participó en una prueba de terapia genética en la universidad de Pensilvania para tratar una rara enfermedad del hígado. Los doctores inyectaron a Jesse con un virus que contenía copias de un gen correctivo. Pero, su sistema inmune reaccionó a la invasión viral con demasiada fuerza, dañando sus órganos. Cuatro días después del procedimiento, Jesse Gelsinger murió. Tenía 18 años.

**[JEAN BENNETT:]** Este evento fue trágico para este joven y su familia. Pero también fue trágico para el campo de la terapia génica, pues todo se frenó precipitadamente. La gente dejó de interesarse y de apoyar la terapia génica. No hubo más fondos.

**[NARRADOR:]** Con el cese de las pruebas en humanos, Bennett y Maguire insistieron con intentos para restaurar la vista en los pastores de Briard. Los perros con mutaciones en el gen RPE65 crecerían ciegos, incapaces de conducirse por espacios muy simples.

**[JEAN BENNETT:]** Aprovechamos todo lo que habíamos aprendido en la década previa e inyectamos a tres cachorros.

**[NARRADOR:]** Y esperaron. ¿Devolvería el tratamiento algo de vista a los perros? ¿O el fracaso mandaría a los científicos de vuelta a la etapa de planeación?

**[JEAN BENNETT:]** A las dos semanas de la inyección recibí una llamada de las instalaciones en donde se hospeda los animales. El técnico veterinario dijo, Jean, me están viendo caminar por el sitio. Creo que pueden ver. Y si podían. Era milagroso. Simplemente uno de los momentos más emocionantes que me ha dado la ciencia. Era la primera esperanza de que realmente podríamos hacer lo mismo con niños ciegos y lograr que vieran.

**[NARRADOR:]** Bennett, Maguire y sus colaboradores repitieron exitosamente los experimentos con más perros. El siguiente paso sería probarlo en personas. Pero, con la tragedia de Gelsinger, las pruebas en humanos serían difíciles.

**[KATHERINE HIGH:]** Había un sentimiento generalizado de que esta terapia no estaba lista todavía. De que había demasiadas cosas que no comprendíamos. Y que no estaba lista para desarrollarse. Todas las compañías que se habían involucrado en la terapia génica la estaban rechazando o estaban fracasando. Y ahora quieren varios ejemplos de esto.

**[NARRADOR:]** Pero a medida que las compañías abandonaban la terapia génica, algunos pioneros como Katherine High persistieron. En el 2001 estableció un laboratorio para realizar terapia génica. Y estaba buscando enfermedades candidatas cuando se topó con el trabajo de Bennett.

**[KATHERINE HIGH:]** Estaba buscando casos en los que hubiera evidencias satisfactorias en modelos animales grandes. Y ella claramente las tenía. Cuando nuestras instalaciones estuvieron listas fui a hablar con ella.

**[JEAN BENNETT:]** Ella entró en mi oficina y yo levanté mi mirada y ella dijo, ¿Jean qué te parecería realizar un ensayo clínico? Y yo me quedé pasmada. No me esperaba algo así para nada. Y ese fue el comienzo de una enorme inyección de energía y entusiasmo y apoyo que llevaron a un éxito increíble.

**[NARRADOR:]** A Bennett y High les tomó años adaptar el sistema de introducción con virus para que fuera seguro y efectivo en humanos. En el 2007 reclutaron a los primeros pacientes para pruebas en humanos. En el 2013, los Troxel hicieron una fiesta para Molly. A los 11 años de edad estaba a punto de enlistarse en un ensayo clínico.

**[MOLLY TROXEL:]** Estaba muy emocionada y un poco asustada, porque como sabes, es cirugía tus ojos. Pero, también pensaba, va a estar bien, va a funcionar.

**[LAURA TROXEL:]** Molly estaba más que lista. Ella lo iba a hacer, lo deseaba. Yo tenía miedo. La esperanza era que el procedimiento mejorara su visión, pero también existía la posibilidad que la empeorara.

**[NARRADOR:]** El cirujano inyectó en una de las retinas de Molly seis gotas de un líquido con miles de millones de virus modificados. Después, si el procedimiento funcionaba, inyectaría en el otro ojo. Cada virus contenía una copia del gen RPE65. Los virus invadieron las células matinales e introdujeron su carga genética. La maquinaria celular produjo la proteína RPE65 para restaurar la función de las células. Cuando se retiró el parche, Molly no pudo notar de inmediato si había alguna diferencia. Pero, entonces.

**[MOLLY TROXEL:]** Vi la luna.

**[RYAN TROXEL:]** Yo exclamé, Molly, ¿puedes ver eso? Para ella ver la luna y las estrellas, algo que tú das por sentado, fue grandioso. Ahora no hay nada que la detenga. Creo que la mayor sorpresa para mí es su independencia. Puede ir en bicicleta en ese círculo sin nosotros estar allí todo el tiempo temiendo que se fuera a estrellar contra un buzón o algo así.

**[LAURA TROXEL:]** Se ha estrellado con muchos buzones. A pesar de que para alguien que no la conoce ella sí parece tener un impedimento visual, yo estoy tan agradecida de que ella pueda ver mejor. O por lo menos de que se haya detenido el avance de la enfermedad.

**[MOLLY TROXEL:]** Estaba esperanzada de que fuera perfecto. Pero, eso es difícil de lograr. Pero, lo que yo tengo ahora es perfecto.

**[JEAN BENNETT:]** Me siento extraordinariamente afortunada de ver nuestra investigación avanzar desde el laboratorio hasta el tratamiento de personas. Y de poder ver los beneficios para las personas.

**[LAURA TROXEL:]** Bien hecho, Molly.

**[JEAN BENNETT:]** Todo en la ciencia se construye en base a investigaciones previas. E involucra a diferentes áreas del conocimiento. Este estudio es un ejemplo perfecto de la importancia de la colaboración científica.

**[NARRADOR:]** Más de 40 pacientes, la mayoría niños, han participado en los estudios clínicos de la RPE65 con excelentes resultados.

**[INTERLOCUTORA 1:]** Abre la puerta. Lo lograste. Bravo.

**[NARRADOR:]** En el 2017 la terapia génica con RPE65 fue recomendada para su aprobación por un panel de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la Amaurosis congénita de Leber. Este éxito permite que otras terapias para más enfermedades hereditarias estén un paso más cerca de ser realidad.