

# Ostebasa

OSASUNERAKO  
TEKNOLOGIEN  
EBALUAKETA  
EVALUACION DE  
TECNOLOGIAS  
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

## *Ultimos avances en terapia génica*

- I. *Introducción* 7
- II. *Objetivos* 13
- III. *Material y Métodos* 17
- IV. *Terapia génica contra el cáncer* 21
- V. *Terapia génica de las enfermedades monogénicas salvo la inmunodeficiencia primaria* 31
- VI. *Terapia génica para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias* 37
- VII. *Terapia génica para la infección por VIH y otras infecciones* 41
- VIII. *Terapia génica en enfermedades del sistema cardiovascular* 47
- IX. *Terapia génica en otros grupos de enfermedades* 53
- X. *Situación actual de la investigación en terapia génica* 57
- XI. *Legislación sobre terapia génica* 61
- XII. *Aspectos éticos* 67
- XIII. *Discusión* 73
- XIV. *Conclusiones finales* 77
- XV. *Bibliografía* 81
- XVI. *Tablas* 93

AZAROA / NOVIEMBRE 2001

Este informe finalizado en noviembre de 2001, ha sido elaborado por:

**Autores**

- José Asua Batarrita
- Marta López de Argumedo González de Durana
- Ainhoa Jausoro Zubiaga

**Equipo investigador del proyecto**

- Alejandro Artetxe García
- Ramón Bilbao
- Luis Castaño González
- Isabel López-Abadía Rodrigo
- Adolfo López de Munain

**Financiación**

Instituto de Salud Carlos III

**Edita:**

Gobierno Vasco.

Departamento de Sanidad.

Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.

C/ Donostia-San Sebastián, 1  
01010 Vitoria-Gasteiz

Tel.: 945019250

Fax: 945019280

e-mail: [osteba-san@ej-gv.es](mailto:osteba-san@ej-gv.es)

<http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>

**Depósito Legal**

VI-495/04

Este documento debe ser citado como:

Asua J, López de Argumedo M, Jausoro A. Últimos avances en terapia génica. Proyecto de investigación nº 00/10014. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2001. Informe nº: Osteba E-01-09

# *Glosario*



## GLOSARIO

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico. Molécula estructural en la que se almacena la información genética. Se encuentra casi exclusivamente formando parte de los cromosomas en el núcleo, y en las mitocondrias, que tienen su propio ADN. Es un polímero compuesto de dos cadenas antiparalelas y complementarias de desoxinucleótidos (desoxirribosa, fosfato y base nitrogenada –adenina, citosina, guanina o timina) (ver definición). Cada una de las cadenas de la molécula de ADN está formada por una sucesión de nucleótidos (secuencia) unidos por la molécula de azúcar (desoxirribosa). La doble cadena se forma entre dos cadenas, por puentes de hidrógeno entre los nucleótidos complementarios A-T y C-G (o viceversa).

**ARN:** Ácido ribonucleico. Ácido nucleico monocatenario, formado por la sucesión de ribonucleótidos (ribosa, fosfato y base nitrogenada –adenina, citosina, guanina o uracilo-). Se encuentra principalmente en el nucleolo y los ribosomas celulares. Se produce por *transcripción* del ADN, y se distinguen tres tipos fundamentales: *ARN mensajero (ARNm)*: transfiere la información genética desde el núcleo a los ribosomas del citoplasma y actúa de molde para la síntesis proteica. Es el intermediario entre gen y proteína. *ARN ribosómico (ARNr)*: es un componente estructural de los ribosomas, orgánulos celulares de síntesis proteica. *ARN de transferencia (ARNt)*: encargado de transferir los aminoácidos del citoplasma a la cadena polipeptídica que se está sintetizando.

**Fenotipo:** Conjunto de características estructurales y/o funcionales observables, producidas por la interacción entre el genotipo y el ambiente en que se desarrolla el individuo.

**Gen:** Segmento de ADN portador de la información necesaria para la síntesis de una proteína (cistron). Cada gen ocupa una posición precisa en un cromosoma.

**Genotipo:** Es la suma total de la información genética (de los genes) contenida en los cromosomas, tanto en los procariontes (organismos cuyo ADN no se encuentra encerrado en un núcleo celular) como en los eucariotes (organismos que sí disponen de núcleos celulares donde almacenar los cromosomas).

**Nucleótido:** Unidad monomérica componente de los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Consta de tres elementos: un grupo fosfato (el ácido fosfórico:  $\text{PO}_4\text{H}_3$ ), una pentosa (desoxirribosa en el ADN o ribosa en el ARN) y una base nitrogenada, que puede ser adenina, citosina, guanina y timina en el ADN o las tres primeras y uracilo en el ARN. Se diferencian en función de la base nitrogenada que las compone, por lo que se suelen designar: A, C, G, T y U (por las iniciales de la base).

**Mutación:** Consiste en una alteración en la secuencia del ADN. En función de su tamaño, puede afectar a un único nucleótido (*mutación puntual*) o bien a una porción mayor, incluso a todo un cromosoma. Desde el punto de vista del mecanismo molecular que las produce, puede tratarse de una *delección* o pérdida de material genético, *inserción* o incorporación de nuevo material o de una *sustitución* o cambio de un fragmento de ADN por otro. También se distinguen *mutaciones somáticas* que se producen en determinados tejidos del organismo pero sin afectar a los gametos (y por tanto no son transmisibles a la descendencia) – caso de muchos tipos de cáncer – y *mutaciones en línea germinal*, que afectan también a los gametos y son la causa de la heredabilidad de ciertas enfermedades genéticas.

**Terapia génica (TG):** Consiste en la transferencia de material genético, ADN o ARN, a células diana con fines terapéuticos.

**Terapia génica germinal:** Corrección de defectos genéticos en las células de la línea germinal (células reproductoras). Estos cambios genéticos se transmitirán a las futuras generaciones.

**Terapia génica somática:** Corrección de defectos genéticos en cualquiera de las células del paciente, excepto las de la línea germinal.

**Transferencia genética:** Introducción de material genético nuevo al genoma de las células.

**Vector:** Molécula de ADN o ARN utilizada como vehículo para la transferencia génica.

# *I. Introducción*





## 1. INTRODUCCIÓN

Durante la última década se ha producido una importante revolución científica en el campo de la biología molecular que, junto con un mejor conocimiento del Genoma Humano, ha permitido una mayor comprensión de la función celular a nivel molecular. Se han abierto importantes expectativas en la sociedad y en el mundo científico, que han hecho creer que todas las enfermedades son susceptibles de tratarse y de prevenirse mediante la terapia génica. En Febrero de 2001 se consiguió secuenciar el Genoma Humano, y se observó con sorpresa que el número de genes es muy inferior al esperado, aproximadamente 30.000. Ahora es necesario conocer la función de cada uno de los genes.

La Terapia Génica (TG) sólo está aceptada como tratamiento clínico en pacientes con infección ocular por citomegalovirus (CMV). En el resto de los casos sólo se acepta en pacientes incluidos en ensayos clínicos y afectados por patologías para las que no se dispone de otra opción de tratamiento; está en fase de experimentación.

Inicialmente, se consideró que las enfermedades candidatas a la terapia génica eran las enfermedades monogénicas. Así, en Septiembre de 1990 fue tratada la primera paciente con esta técnica. Se trataba de una niña de cuatro años con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) debido a un déficit en el gen de la adenosindeaminasa (ADA) que la convertía en una “niña burbuja”.

Sin embargo, actualmente se conoce que en otras muchas enfermedades como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, etc, están implicados factores genéticos, que las hacen susceptibles de tratamiento con terapia génica. Hoy en día la mayor parte de los ensayos clínicos que se realizan en el mundo son de cáncer. En España, en concreto, los ensayos clínicos que se están realizando son para el tratamiento del cáncer.

Tras la euforia inicial que se produjo en el mundo científico con el inicio de los ensayos de terapia génica, se produjo un importante revés cuando en Septiembre de 1999 un paciente de 18 años falleció durante la realización de un ensayo clínico en University of Pennsylvania’s Institute for Human Gene Therapy para el estudio del tratamiento de una alteración en el metabolismo hepático. A partir de entonces se ha actuado con más cautela.

En este informe vamos a realizar una revisión de la literatura sobre los ensayos clínicos de terapia génica somática que se están llevando a cabo en la actualidad, la seguridad de la técnica, los resultados que se están obteniendo. Además vamos a realizar una valoración ética y legal de la terapia génica somática y germinal.

### 1.1. Conceptos

La definición de terapia génica ha cambiado a lo largo del tiempo, y hoy en día no existe una comúnmente aceptada. En este informe vamos a basarnos en la propuesta por un grupo de expertos noruego (1). Así, la terapia génica (TG) se puede definir como la transferencia de material genético, ADN o ARN, a células diana con fines terapéuticos. Podemos distinguir (1)

- Terapia génica somática (“somatic cell gene therapy”) que implica la corrección de defectos genéticos en cualquiera de las células del paciente, excepto las de la línea germinal.
- Terapia génica germinal (“germ-line gene therapy”) que implica la corrección de defectos genéticos en las células de la línea germinal (células reproductoras). Estos cambios genéticos se transmitirán a las futuras generaciones.

Además se puede considerar también: (2)

- Ingeniería genética de mejora (“enhancement genetic engineering”): intervención genética que no pretende corregir una deficiencia sino “mejorar” o intensificar algunos rasgos seleccionados en un individuo sano.
- Ingeniería genética eugenésica (“eugenic genetic engineering”): intervención genética

cuyo objetivo es mejorar caracteres más complejos.

Las implicaciones éticas y sociales de la terapia génica somática y germinal son muy diferentes, ya que los cambios en la somática sólo se producen en los pacientes tratados, mientras que con la realización de terapia génica germinal, los descendientes heredan los cambios genéticos. Existe consenso nacional e internacional de prohibir la terapia génica germinal, mientras no se disponga de conocimientos que permitan realizarlo con seguridad suficiente.

La terapia génica somática se puede dividir en 4 niveles:

1. Terapia génica con integración, en la que el gen es incorporado en el ADN
2. Terapia génica sin integración, en la que el gen no se incorpora en el ADN
3. Empleo de pequeños oligonucleótidos sintéticos, también denominados moléculas ribozima/anti-sentido, sin elementos regulatorios que modifiquen la expresión génica.
4. Vacunas de ADN terapéuticas.

Las “moléculas ribozima/antisentido”, incorporadas en vectores (vehículos de transporte) pertenecen a los niveles 1 y 2, las “moléculas ribozima/antisentido” sin lugares de replicación propios o elementos reguladores al nivel 3.

#### Oligonucleótidos antisentido y ribozimas:

Son secuencias cortas de nucleótidos que se unen con gran afinidad a una región de molécula de ARN mensajero (ARNm) del gen diana, a la que son complementarias. De esta manera, consiguen inhibir la expresión de dicho gen mediante, por un lado, la interferencia con la lectura del mensaje en los ribosomas y además, el reclutamiento de enzimas que destruyen el ARNm (Rnasa H):

La expresión de un gen puede ser suprimida incluso más eficientemente mediante el empleo de

ribozimas, en el que el efecto antisentido se combina con la capacidad intrínseca de degradar la molécula diana de ARNm. Los ribozimas son esencialmente oligonucleótidos antisentido que incorporan nucleótidos adicionales que les otorgan la actividad enzimática.

Los estudios de marcaje, “smart viruses” y vacunas preventivas no se incluyen en la definición de terapia génica (TG). Los estudios de marcaje no tienen efecto terapéutico, pero se emplean para el marcaje de ciertas células. Los estudios de smart virus tienen un principio similar a la TG; pero no entran en la definición. Se incluyen en el estudio estos virus pero no en las tablas de síntesis de la evidencia. Las vacunas preventivas de DNA tienen los mismos principios que las terapéuticas.

La transferencia de células y tejidos a pacientes con fines terapéuticos (terapia celular, trasplante) NO es TG si las células y los tejidos no son genéticamente modificados antes de la transferencia al paciente.

Otro tipo de intervención que no es TG, pero puede corregir defectos genéticos es el trasplante de núcleo celular. En caso de defectos del genoma mitocondrial, el núcleo (libre de defecto genético) puede ser transferido a otra célula que no tiene núcleo (un huevo fertilizado con genoma mitocondrial normal del que se ha extraído el núcleo original).

#### 1.2. Sistemas de transferencia

Para que los genes o fragmentos de genes puedan ser empleados en el tratamiento de enfermedades son necesarios buenos sistemas de transferencia a células diana donde el nuevo ADN pueda ser expresado como ARN y/o proteína. Hasta ahora, el desarrollar sistemas de transferencia seguros y eficientes es el principal obstáculo para explotar el gran potencial de tratamiento que representa la terapia génica.

El gen o el fragmento de gen que interesa es habitualmente insertado en un vector (a menudo un ADN o ARN virus o un plásmido de ADN) que es una parte fundamental del sistema de transferencia (vehículo de transporte). El ADN terapéutico se inserta en el vector en una localización donde a menudo reemplaza ADN que no es esencial para la transferencia o multiplicación del virus.

Los sistemas de transferencia pueden ser:

- Vectores virales
  - ARN virus: Retrovirus (los más utilizados)
  - ADN virus Adenovirus
    - Virus adenoasociados
    - Virus herpes simple
- Otros mecanismo de transferencia
 

Se han desarrollado diversos sistemas de transferencia. Así, se han utilizado plásmidos (ADN desnudo), liposomas catiónicos o liposomas con anticuerpos contra la superficie de la célula diana, Cromosomas humanos artificiales...

La terapia génica somática se puede dividir en tres categorías: **Ex vivo**: Consiste en la recuperación de células del organismo, su tratamiento con el vector portador del ADN terapéutico y el regreso de las células modificadas genéticamente al organismo. Esta opción se ha empleado en células sanguíneas y de la piel. **In situ**: Consiste en la colocación del vector portador del ADN terapéutico dentro del tejido en el que el gen funcionará. Esto se ha probado en las vías aéreas y en los pulmones en la fibrosis quística y en algunos tipos de cáncer. **In vivo**: Aquí el vector portador del ADN terapéutico puede ser, por ejemplo, inyectado en el torrente sanguíneo para ser captado por las células diana. Existen hasta ahora pocos ejemplos de este último tipo de terapia génica.

El principal freno para el desarrollo de la terapia génica es la falta de vehículos para la transmisión de material genético y el riesgo de transmisión de infecciones por el empleo de vectores virales.

### 1.3. Ensayos clínicos de nuevas terapias

Hoy en día los ensayos clínicos para investigar nuevos fármacos tienen un patrón establecido: Las sustancias que muestran resultados prometedores in vitro son evaluadas en animales de laboratorio. Aquellas sustancias con resultados más prometedores en animales se evalúan mediante ensayos clínicos. Se pueden distinguir 3 fases o niveles: Fase I, II y III.

Los *ensayos clínicos en fase I* tienen como objetivo identificar los efectos secundarios, estimar la dosis máxima permitida en humanos, y buscar signos de respuesta. En los ensayos de terapia génica se ofrece la participación en fase I a pacientes en los que han fallado todos los tratamientos establecidos o no existe opción de tratamiento. Los primeros pacientes reciben una dosis baja, que se espera tenga mínimos efectos secundarios, según modelos animales. Habitualmente se trata a 3 pacientes en cada nivel. El nivel de dosis no se incrementa en un paciente individual, sino que se escalona en cada grupo de tres pacientes hasta que se observan efectos secundarios inaceptables. Se trata a más pacientes (hasta seis) con este nivel de dosis o justo por debajo hasta que se alcanza la dosis máxima permitida. La terapia génica produce pocos efectos secundarios objetivos, por lo que el concepto de dosis máxima permitida no es siempre el adecuado.

El objetivo de los *ensayos clínicos en fase II* es investigar si la droga tiene efecto terapéutico. En ensayos clínicos de sustancias para el tratamiento del cáncer, habitualmente el requerimiento es que al menos un 20% de los pacientes con un tipo de tumor concreto tengan respuesta objetiva (CR= remisión completa o PR= remisión parcial), antes de que una determinada sustancia sea recomendada para futuros ensayos.

Los *ensayos clínicos en fase III* permiten una mejor identificación de la nueva terapia entre las modalidades terapéuticas. El tratamiento ha de ser evaluado en relación con otras opciones de

tratamiento, habitualmente en ensayos clínicos aleatorizados. Esto significa que los pacientes son aleatoriamente asignados bien a un tratamiento ya reconocido o al nuevo tratamiento y se comparan los resultados.

Esta clasificación clásica de los ensayos clínicos en fase I-III no se adapta adecuadamente a los ensayos de terapia génica, y se está proponiendo un cambio de mentalidad. Así el Dr. Wilson propone el concepto de “BETA trials” (Biological Efficacy and Toxicity Assessment), ya que considera que la eficacia biológica debe de ser estudiada en primer lugar. (1,3)

## *II. Objetivos*



## 2. OBJETIVOS

- Identificar los últimos avances en terapia génica
- Analizar la efectividad y la seguridad de estas técnicas terapéuticas
- Valorar los aspectos éticos que se derivarían de la posible utilización de estas técnicas en la práctica clínica
- Valorar las posibles implicaciones legales y sociales de la introducción de estas técnicas en el sistema sanitario





### *III. Material y Método*



### 3. MATERIAL Y MÉTODO

- A) Revisión sistemática de las principales bases de datos electrónicas (Medline, HealthStar, Cochrane Library, INAHTA, etc), documentos de revisión, literatura gris y lectura crítica de las publicaciones seleccionadas.
- B) Contacto con las empresas farmacéuticas patrocinadoras de los ensayos clínicos que se están realizando en España
- C) Panel de expertos para la valoración de las implicaciones éticas de la utilización de esta técnica terapéutica
- D) Panel de expertos para la valoración de las implicaciones legales y sociales de la aplicación de estas técnicas en la práctica clínica

#### A) Revisión sistemática de la literatura

1) En primer lugar se realiza una búsqueda en la base de datos de INAHTA (International Net of Health Technology Assessment) empleando la palabra clave "Gene Therapy". Con esta estrategia de búsqueda se identifican revisiones de la literatura que tratan sobre terapia génica.

La más reciente de las revisiones encontradas es la titulada "Gene Therapy- status and potential in clinical medicine"(1) Se trata de una revisión sistemática realizada por The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) y publicada en Noviembre de 2000. En este informe se actualizan dos bases de datos sobre terapia génica, eliminando los protocolos que están repetidos y los que pertenecen a marcaje genético, y se hace una única base de datos. En nuestro estudio ampliamos la búsqueda y actualizamos esta base de datos hasta abril de 2001. Se realiza una identificación de los protocolos sobre ensayos clínicos de terapia génica en las dos bases de datos siguientes:

- Human Gene Therapy Protocols of the National Institutes of Health (NIH) (<http://www4.od.nih.gov/oba>) (4)  
Se trata de una lista de protocolos sobre terapia génica aprobados por las autoridades estadounidenses o para los que se ha solicitado

una aprobación. La NIH incluye en su definición de terapia génica los estudios de marcadores genéticos.

Se realiza una revisión de esta base de datos el 18 de abril de 2001 y se identifican 457 protocolos. En la revisión de la Agencia Noruega a fecha 18 de Mayo de 1999 se habían identificado 313 protocolos.

- Journal of Gene Medicine website: [www.wiley.co.uk/genmed](http://www.wiley.co.uk/genmed) (5)

Esta página incluye una base de datos (Wiley's Database), que ha sido actualizada el 1 de Febrero de 2001. En esta base de datos se incluyen todos los protocolos de investigación sobre terapia génica en el mundo. Se realiza una búsqueda el 18 de abril de 2001 y se obtiene 532 protocolos; en la revisión de la Agencia Noruega (búsqueda el 1 de Septiembre de 1999) se habían identificado 396 protocolos. En esta base de datos los protocolos están clasificados por países, y según el tipo de patología que se trate: Monogenic disease, cancer, infectious disease, other disease y gene marking. Como en la definición no consideramos el marcaje genético como terapia génica estos protocolos no los incluimos en nuestro estudio.

Además, a partir de esta base de datos podemos acceder directamente a los protocolos clínicos que tienen resultados publicados en medline.

2) Con el objetivo de completar los ensayos clínicos de las dos bases de datos anteriores se realiza una búsqueda en Medline con las siguientes palabras clave:

*Gene therapy and cancer*. Límites: Human and clinical trial. Además se realiza búsqueda con *gene therapy and cancer and results*.

*Gene therapy and monogenic disease*. Mismos límites

*Gene therapy and cystic fibrosis*. Mismos límites.

*Gene therapy and hemophilia*. Mismos límites.

*Gene therapy and infectious disease*. Mismos límites.

3) Creación de una base de datos sobre terapia génica, con los estudios encontrados hasta mayo de 2001.

Con el objetivo de actualizar la base de datos creada por la Agencia Noruega se completan los datos obtenidos, siguiendo la misma distribución, y transformándola en una base de datos de Access. Se identifican un total de 570 protocolos (396 de cáncer, 77 de enfermedades monogénicas, 44 de enfermedades infecciosas y 53 de otras enfermedades)

Se registran las siguientes variables:

- Publicación de protocolos
- Identificación del número
- Grupo de enfermedad y categoría
- Principio empleado
- Detalles del protocolo: fase, gen transferido, vector, in vivo/in vitro, cointervención o no, modo de administración, célula diana, número de pacientes, fecha de inicio del estudio.
- Resultados, si los hay: efectos secundarios y efectos clínicos.

4) Presentación de los resultados en tablas de síntesis de la evidencia.

Se presentan los protocolos encontrados en la actualización de la base de datos de la Agencia Noruega, en Access. Para hacerlo más fácil de comprender se presentan en el informe sólo aquellos ensayos clínicos de los que disponemos de resultados, identificados tanto en la base de datos Wiley como en la búsqueda en Medline. Se identifican 96 ensayos con resultados: 59 de cáncer, 25 de enfermedades monogénicas, 4 de enfermedades infecciosas, 7 de enfermedades cardiovasculares, 1 de enfermedad neurodegenerativa.

Se puede disponer de la base de datos completa solicitándola en el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Gracias a la base de datos que se actualiza se puede responder a los objetivos del estudio, sobre el

estado actual de los protocolos clínicos en terapia génica, y una valoración sobre las futuras aplicaciones en el campo de la terapia génica y grupos de enfermedades en los que se va a emplear.

B) Contacto con las empresas farmacéuticas patrocinadoras de los ensayos clínicos que se están realizando en España.

C) Panel de expertos para la valoración de las implicaciones éticas de la utilización de esta técnica terapéutica

D) Panel de expertos para la valoración de las implicaciones legales y sociales de la aplicación de estas técnicas en la práctica clínica

*IV. Terapia génica contra el  
cáncer*



## 4. TERAPIA GÉNICA CONTRA EL CÁNCER

### 4.1. Introducción

El cáncer es un problema sanitario de gran relevancia, constituyendo una importante causa de mortalidad en todos los países occidentales. En España representa la segunda causa de muerte en la población general, después de las enfermedades cardiovasculares.

Aunque hoy en día el pronóstico de estos enfermos ha mejorado sustancialmente, se cree que en los próximos años aumentará la mortalidad debido a una mayor incidencia de la enfermedad.

Existe en la actualidad un gran interés en desarrollar nuevas estrategias de tratamiento aprovechando el importante avance en el conocimiento de la biología molecular en relación con el cáncer que hace que se estén realizando un buen número de ensayos clínicos para el estudio de dicha patología.

A nivel internacional, el 70% de los ensayos clínicos de terapia génica que se están realizando son para el tratamiento del cáncer y en España el 100%.

#### Medida del efecto

En los ensayos clínicos en fase I y II de nuevas sustancias para el tratamiento del cáncer, se tienen en cuenta los siguientes criterios:

CR: “Complete remission”. Remisión completa del tumor, es decir ausencia total del tumor después del tratamiento.

PR: “Partial remission”. Remisión parcial, es decir, reducción del tamaño del tumor en relación con criterios predeterminados

NC: No se objetivan cambios en el tamaño del tumor.

PD: “Progressive disease”. Progresión de la enfermedad, es decir, incremento del tamaño del tumor en relación con criterios prederminados.

### 4.2. Estrategias para el tratamiento del cáncer

Las células cancerosas presentan un patrón de crecimiento anormal, en el que la regulación de su crecimiento y su maduración están fuera de control. El desarrollo del cáncer es un proceso multifásico en el que están implicadas mutaciones en los genes que codifican las moléculas que regulan el crecimiento celular, la muerte celular y la reparación de ADN. En particular, hay tres tipos de genes que están mutados en las células cancerosas: *Oncogenes* (genes del cáncer) son genes que normalmente estimulan el crecimiento celular, y que en las células cancerosas están sobreactivados.

*Genes supresores de tumores* inhiben el crecimiento de las células normales y en las células cancerosas están inactivados. Además, los genes que habitualmente contribuyen a la *reparación del ADN dañado* pueden estar mutados en las células cancerosas.

Habitualmente, los cambios han de ocurrir en diferentes genes para el desarrollo de un tumor. El tipo de gen implicado puede variar de un paciente a otro. Algunas mutaciones se observan frecuentemente, por ejemplo mutaciones en el gen supresor de tumores p53, que se ha visto en aproximadamente el 50% de todas las formas de cáncer.

Basándose en todo este conocimiento de la biología molecular se han intentado diferentes estrategias para el tratamiento del cáncer. Así, existen ensayos clínicos cuyo objetivo es corregir los defectos genéticos de las células cancerosas, tanto introduciendo genes en las células cancerosas que están inactivadas (por ej, el p53) o suprimiendo la función de los genes que están sobreactivados.

Otra estrategia que ataca a las células cancerosas mediante terapia génica consiste en aumentar la eficacia de los fármacos antitumorales mediante el aumento selectivo de su toxicidad en el interior de los mismos. Se basa en transferir a las células tumorales un gen capaz de convertir un “pro-

fármaco”, no tóxico, en una molécula citotóxica activa.

Esta estrategia recibe también el nombre de *terapia génica suicida*, porque las células transducidas convierten la molécula no tóxica en veneno celular y se eliminan a sí mismas.

Otra estrategia consiste en estimular el sistema inmunitario: Se ha visto que en un primer momento el sistema inmune es capaz de reconocer las células cancerosas como extrañas al organismo, pero cuando se desarrolla el cáncer, elude el sistema inmune. Una ventaja de la inmunoterapia es que se basa en la especificidad del sistema inmunitario para matar células cancerosas, y que la transferencia se realiza directamente en las células del sistema inmune. Todo ello hace que cuando se activa el sistema inmunitario los efectos puedan ser ampliados mediante un efecto cascada y que potencialmente puedan tener lugar en todo el cuerpo. Además otra ventaja es que este sistema no depende de una óptima transferencia a todas las células cancerosas y además no es necesario que la transferencia génica sea eficiente al 100% o que el gen se exprese durante mucho tiempo.

Otra estrategia consiste en proteger las células del organismo que presentan mayor sensibilidad a los venenos celulares, como por ejemplo las células sanguíneas. Los genes son transferidos para contrarrestar el efecto de los venenos celulares en las Stem Cells de la médula ósea, de las que proceden todas las células sanguíneas, de los efectos tóxicos de la quimioterapia. Como la toxicidad de la médula ósea es dosis dependiente, la protección de las Stem Cells permite la utilización de mayores dosis de fármaco sin destruir la función de la médula ósea.

### 4.3. Ensayos clínicos

#### 4.3.1. Terapias dirigidas directamente contra las células cancerosas

##### Pro-fármacos

La implantación de los denominados “genes suicidas” es la estrategia mejor estudiada in vivo e in vitro y que engloba al mayor grupo de pacientes hasta el momento. Los genes suicidas son un tipo de genes que producen proteínas con propiedades negativas, en el sentido de que pueden convertir un pro-fármaco en una sustancia activa mortal.

Los genes empleados más habitualmente codifican el enzima timidin-kinasa del virus herpes simple (HSV-TK). Este enzima que, normalmente no está presente en las células humanas, convierte muy eficientemente el fármaco ganciclovir (GCV) en una sustancia tóxica para las células en división.

El primer ensayo clínico que empleó esta estrategia se llevó a cabo en 1992 y se dirigía contra células tumorales cerebrales. Los primeros ensayos eran para el tratamiento de tumores cerebrales, ya que ataca a todas las células que se están dividiendo en su proximidad, y en el cerebro casi se dividen únicamente las células cancerosas. Hoy en día como la estrategia es muy local existen protocolos de muchos tipos de cáncer. En la actualidad hay 47 ensayos clínicos que utilizan esta estrategia de tratamiento: 40 están en fase I, 2 en fase II y 1 en fase III. En la mayoría de los ensayos se emplean como vectores retrovirus y adenovirus, en alguno se está empezando a utilizar liposomas. Hasta el momento sólo se dispone de resultados de 7 ensayos clínicos: 3 en fase I y 4 en fase I/II. La mayoría son de tumores cerebrales. Se observan más complicaciones con el empleo de adenovirus. Se produce transferencia génica, pero escasos resultados clínicos (6-13)

En España, en la Clínica Universitaria de Navarra, está pendiente de iniciarse dos ensayos con el empleo de este pro-fármaco:

El primero es un ensayo clínico en fase I de la terapia génica del cáncer de páncreas mediante la administración intratumoral de un vector adenoviral



portador del gen de la timidín kinasa del virus herpes simple.

El segundo es un ensayo clínico en fase I de la terapia génica del hepatocarcinoma mediante la administración intratumoral de un vector adenoviral portador del gen de la timidín kinasa del virus herpes simple.

Otro sistema empleado es el gen de la citosin deaminasa (CD) que convierte el fármaco 5-fluorocitosina (5FC) en 5-fluorouracilo, que inhibe la síntesis de ADN y ARN, por lo que es tóxico tanto si la célula está en división como si no. Sólo hay publicado un protocolo que se basa en esta estrategia, para el tratamiento del cáncer de próstata. No se dispone de resultados.

#### Terapia génica dirigida a los oncogenes y genes supresores de tumores.

Con el objetivo de recuperar procesos importantes que se han perdido, se pueden implantar genes defectivos (genes supresores de tumores) en las células cancerosas, o introducir genes que regulan y/o inhiben los oncogenes u oncoproteínas activadas.

#### *Genes supresores de tumores*

##### p53

La función de la proteína p53 es particularmente importante en el control del ciclo celular, el inicio de la reparación del ADN tras un daño, el mantenimiento de la estabilidad del genoma y en la inducción de la muerte celular programada (apoptosis)

Actualmente se están realizando 34 ensayos clínicos con la utilización de este gen: 18 en fase I, 8 en fase II, 3 en fase I/II, 3 en fase II/III y 2 en fase III. Sólo se dispone de resultados de 5 ensayos clínicos (2 en fase II y 3 en fase I). Es bien tolerado, se observa transferencia genética y remisión parcial y total en algunos pacientes. (14-19)

Algún hospital español ha participado en un estudio multicéntrico en fase II para el estudio de este gen en tumores de cabeza y cuello.

Actualmente se está llevando a cabo dos ensayos clínicos multicéntricos en fase III que evalúan la utilización de p53 asociado a quimioterapia versus quimioterapia sola en carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Se dispone de los resultados sobre tolerancia y seguridad del RPR/INGN (gen p53) en 309 pacientes con cáncer avanzado (73% carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/refractario, y el 27% carcinoma de pulmón de células no pequeñas). La tolerancia es bastante aceptable. Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre, escalofríos, síndrome gripal (60%) y dolor en el lugar de la inyección (39%). Los efectos adversos serios (todos menos del 5%) fueron fiebre, infección y hemorragia. (20)

##### BRCA-1

Es otro gen supresor de tumores que a menudo está inactivado o mutado en tumores de mama hereditarios y en cáncer de ovario.

Este gen se está empleando en 3 ensayos clínicos: 2 de ellos en fase I/II para el tratamiento del cáncer de ovario y otro en fase I para el tratamiento del cáncer de próstata.

Se dispone de los resultados de uno de los ensayos en fase I/II: el vector empleado es un retrovirus. La administración es intraperitoneal, observándose peritonitis en 3 de los 12 pacientes, transferencia genética en todos ellos, reducción del tumor en 3 pacientes y estabilización de la enfermedad en 3. (21,22)

#### *Oncogenes*

Uno de los oncogenes expresado con mayor frecuencia en diferentes tipos de cáncer, como el de ovario, mama, pulmón y colon, es el *Her-2/Neu/c-erbB2*. El gen codifica el receptor de un factor de crecimiento y su expresión excesiva está principalmente causada por una amplificación del gen. En estudios preclínicos se ha visto que la expresión de anticuerpos dirigidos contra el

componente extracelular de c-erbB2 inhibe el crecimiento del tumor. (1) Se han iniciado ensayos clínicos en fase I empleando esta estrategia para el tratamiento del cáncer de ovario y de mama, pero todavía no se dispone de resultados.

Otra estrategia para contrarrestar el efecto de la expresión excesiva de c-erbB2 consiste en el empleo de la proteína vírica E1A. Hemos identificado 8 ensayos clínicos que emplean esta estrategia: 5 son en fase I y 3 en fase II. Un ensayo clínico en fase I recientemente concluido se basa en la utilización del gen E1A en forma de plásmido como liposoma; pero los resultados no han sido publicados.

En un ensayo multicéntrico en fase II se ha observado baja toxicidad y estabilización de la enfermedad. También se ha visto que la combinación de taxol y E1A puede ser una modalidad de tratamiento eficiente. También pueden ser tratadas otras formas de cáncer que aquellas en las que hay sobreexpresión del c-erbB2. Se ha visto en el último año un aumento de los ensayos clínicos con el empleo de la proteína vírica E1A, pero no hay resultados.

#### Virus oncolíticos, “smart viruses”

Las diferencias existentes entre las células normales y las cancerosas pueden ser empleadas para la terapéutica. Se pueden construir virus que sólo infecten y maten a las células cancerosas, aunque en términos estrictos esta estrategia no sería terapia génica.

En esta estrategia de tratamiento se emplean virus con capacidad de replicación, que puedan replicarse en las células cancerosas, de manera que cuando la célula es destruida se liberan nuevos virus que pueden infectar a las células vecinas. En principio, una única inyección aplicada en el centro del tumor puede tener un efecto dominó y destruir todas las células cancerosas sin afectar a las células normales. Estos virus se denominan *virus oncolíticos*. El problema de esta estrategia de tratamiento es que las partículas no pueden difundir muy lejos en el tejido sólido

#### Tratamiento con moléculas antisentido y ribozimas

Se han comenzado 4 estudios con moléculas antisentido dirigidas contra varios oncogenes, y combinadas entonces con otros tipos de terapia génica o tratamiento convencional. Hasta ahora, no se dispone de resultados de estos estudios.

Según las informaciones que disponemos no se están realizando estudios con el empleo de ribozimas en los pacientes afectados de cáncer. Uno de los aspectos que próximamente puede alcanzar el estadio de ensayo clínico es la utilización de una ribozima para la “downregulation”, disminución de la expresión del gen del factor angiogénico VEGF, que es un gen implicado en los procesos de metástasis.

Entre los estudios que se están llevando a cabo basados en plásmidos, cabe destacar el tratamiento de moléculas antisentido contra el factor de crecimiento insulin like de tipo I (IGF-1) en el glioblastoma, c-myc en el cáncer de próstata y de mama, y la molécula antisentido c-fos intrapleural e intraperitoneal en el cáncer de mama. También se ha comenzado a utilizar moléculas antisentido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y contra TGF- $\beta$ 2. También se está realizando terapia introduciendo un nuevo gen en combinación con “downregulation” (regulación a la baja) de otro gen. La leucemia mieloide crónica está causada por la traslocación entre los genes bcr y abl en las células germinales hematopoiéticas. El curar a los pacientes implica recuperar todas las células que tienen esta traslocación. Esto es muy difícil de conseguir con el tratamiento convencional. En este estudio en fase I un retrovirus que contiene el gen para el factor de resistencia a la quimioterapia dihidrofolato-reductasa es ligado con una secuencia de antisentido contra el gen producto de la traslocación. El objetivo es combinar la resistencia a la quimioterapia de las células normales y al mismo tiempo, disminuir la expresión del gen que provoca la traslocación en las restantes células tumorales.

Recientemente se ha comenzado un ensayo en fase II empleado la molécula antisentido fosfotiorato dirigida contra la proteína quinasa C para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno y cáncer de pulmón de células no pequeñas. La molécula antisentido es administrada de forma intravenosa. Los resultados de ensayos clínicos en fase I muestran efectos en el crecimiento del tumor en un grupo de pacientes.

#### 4.3.2. Inmunoterapia

Tabla 1. Principios para los estudios de inmunoterapia

Principio	Gen transferido
Citocinas	IL-2, IL-4, IL-6/sIL-6-R, IL-7, IL-12, TNF, IFN gamma, IFN-b, GM-CSF, Lymphotactin.
Aloantígenos/xenoantígenos (antígenos de histocompatibilidad)	HLA-B7, HLA-A2, HLA-B13, H2-K(k)
Antígenos virales	Human papillomavirus (HPV E6 and E7)
Antígenos tumorales	MUC-1, MART-1, Gp100, CEA, PSA, HPV, Tyrosinase, Idiotypic.
Moléculas de interacción celular	CD80 (B7.1), CD140 (CD40L)
Anticuerpos y receptores de células T modificados. Modified antibody molecules and T-cell receptors.	sFv, TCR ab, CC49-Zeta TCR.

#### Citocinas

Son proteínas que actúan como moléculas de comunicación entre las células. Juegan un papel fundamental en la regulación de la actividad del sistema inmune, y se ha visto que tienen un importante efecto contra el cáncer en modelos animales.

La terapia con citocinas es complicada, ya que muchas de ellas pueden provocar efectos secundarios graves, tienen elevado coste y limitado efecto cuando se emplean en humanos.

Se están realizando muchos ensayos clínicos con el empleo de estas técnicas. En muchos de ellos se asocian diferentes citocinas. La IL-2 se está empleando en 40 ensayos (27 en fase I, 11 en fase I/II y 2 en fase II), se dispone de resultados de 10 ensayos. (23-39)

La IL-4 se está empleando en 3 ensayos (1 en fase I y 2 en fase I/II), se dispone de resultados de los dos últimos. (40-41)

La IL-6/sIL6-R se está empleando en un ensayo clínico en fase I/II y se dispone de resultados. (42)

La IL-7 se está empleando en 4 ensayos clínicos (1 en fase I y 3 en fase I/II) en asociación con otras interleucinas. Se dispone de resultados de dos de ellos. (43-45)

La IL-12 se está empleando en 7 ensayos (4 en fase I y 3 en fase I/II), y se dispone de resultados de dos de ellos. (43-47)

El factor de necrosis tumoral (TNF) se está empleando en 4 ensayos clínicos en fase I, y de momento no se dispone de resultados.

El interferón gamma se está empleando en 7 ensayos (6 en fase I y 1 en fase I/II). Se dispone de resultados de 3 de ellos. (48-50)

El factor estimulador de colonias de macrófagos (GM-CSF) se está empleando en 28 ensayos de los que 17 son en fase I, 10 en fase I/II y 1 en fase II. Se dispone de resultados de 5 ensayos. (43-45, 51-53)

#### Aloantígenos

Los aloantígenos son muy potentes estimulando el sistema inmunitario. Mediante la transferencia de genes para aloantígenos de los tumores, se puede conseguir una respuesta anti-aloantígeno y también contra otros antígenos tumorales.

Una serie de ensayos se basa en transferir HLA-B7 a pacientes que carecen de ello (muy frecuente en los caucásicos). También hay ensayos en fase II y uno en fase III combinando la terapia génica con HLA-B7 con quimioterapia.

Se ha conseguido transferencia genética exitosa y expresión en el tratamiento de melanoma maligno y diferentes carcinomas. Se ha visto reducción del tumor en varios pacientes, e incluso unos pocos

pacientes han logrado regresión en tumores no inyectados. (54-61)

También se han empleado los genes HLA-A2 o HLA-B13 o H-2K(k) observándose una regresión completa de algún nódulo. (62)

#### Antígenos tumorales

Durante los últimos años se han identificado numerosas moléculas que son expresadas por las células tumorales y que pueden inducir respuesta inmune específica. Se han iniciado ensayos clínicos en los que se emplean como vectores adenovirus o vaccinia virus para la transferencia de genes que codifican determinados antígenos tumorales (CEA, MART-1...) Se dispone de resultados de 6 ensayos clínicos que utilizan MART, gp 100, PSA y CEA (63-68)

#### Anticuerpos modificados/Genes TCR

Algunos ensayos han empleado genes constructores de inmunoglobulinas (anticuerpos) o genes de receptores de células T. Un interesante principio consiste en emplear anticuerpos intracelulares de cadena sencilla sFv (single chain Fragment variable) contra el idiotipo tumoral en la neoplasia de linfocitos B. En un tumor de células B, todas las células cancerosas expresan una molécula de inmunoglobulina idéntica, por lo que este representará un único antígeno tumoral (idiotipo).

En la clínica se ha logrado éxito con el empleo de estrategias anti-idiotipo en linfomas de células B, por lo que se han iniciado ensayos clínicos basados en el gen idiotipo sFv.

Se ha empezado un ensayo clínico en fase I para su estudio, pero no se dispone de resultados.

#### 4.3.3. Protección de células normales

En pacientes con cáncer en los que otras posibilidades de tratamiento tienen una pequeña probabilidad de éxito, se suele intentar la quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea. El efecto de la quimioterapia a

altas dosis se consigue con dosis repetidas, pero con el riesgo de pancitopenia (bajo nivel de células sanguíneas), que se asocia con mayor riesgo de infecciones, que pueden ser mortales. Para contrarrestar esto, se han intentado múltiples estrategias que tratan de aumentar la resistencia de las células de la médula ósea, células madre, contra los regímenes de quimioterapia. Los genes que se emplean son básicamente gen MDR-1 (multidrug resistance gene) y el gen para una enzima reparadora, MGMT ( $O^6$ -methylguanine-DNA-methyltransferase).

Se ha empleado el gen MDR-1 en 9 ensayos clínicos en fase I y 1 en fase I/II. Se dispone de resultados de 3 ensayos clínicos (2 en fase I y 1 en fase I/II) (69-73)

El gen MGMT se está empleando en un ensayo clínico en fase I para el tratamiento de tumores cerebrales, no se dispone de resultados.

Se ha visto que la quimioterapia a altas dosis tiene peores resultados de lo que se esperaba.

#### 4.3.4. Fase clínica de los ensayos de cáncer

Únicamente se han registrado 4 ensayos clínicos en fase III. Por el momento, no se dispone de resultados.

Uno de ellos se basa en el empleo del pro-fármaco HSV-TK, con la cointervención del ganciclovir, para el tratamiento del glioblastoma. El vector utilizado es un retrovirus y la inyección es intratumoral. Los pacientes previstos para este estudio son 251 Wiley=175, NIH=157-(1996-08)

En otro de los estudios se emplea la inmunoterapia, en concreto HLA-B7/B2-microglobulina y empleando como cointervención la dacarbazina para el tratamiento del melanoma. El vector es un liposoma siendo la inyección intratumoral, in vivo. No conocemos el número de pacientes previsto para este estudio. Wiley=354, NIH=234-(1998-02)

En el tercero de los ensayos clínicos en fase III, y en el que están participando investigadores españoles, se emplea el gen supresor de tumores p53 para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente. Se utiliza

el p53 asociado a quimioterapia versus quimioterapia sólo. La administración es intratumoral empleándose un adenovirus. El número de pacientes previsto es de 288. NIH=412-(2000-09)

El último de los ensayos clínicos en fase III se basa en la utilización del gen p53 para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello refractario versus quimioterapia. La administración es intratumoral, con el empleo de un adenovirus. El número de pacientes previsto es de 240. Wiley=517, NIH=366-(1999-12) En este estudio también participan investigadores españoles.

Hay tres ensayos clínicos en fase II/III, que se basan en el empleo del gen p53, dos de ellos para el tratamiento del cáncer de ovario y uno para el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas. No disponemos de resultados.

#### 4.4. Conclusiones/Tendencias

En los últimos años ha aumentado de forma considerable el número de ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer a nivel mundial. Los resultados son todavía preliminares, se derivan de estudios en la mayor parte de los casos en fase I, por lo que todavía es pronto para conocer el lugar que estas terapias ocuparán en la clínica. Los ensayos clínicos en fase III que se están realizando en la actualidad, con el empleo de HSV-TK, p53 y HLA-B7 son los que tienen más posibilidad de salir al mercado.



*V. Terapia génica en las  
enfermedades monogénicas,  
salvo la inmunodeficiencia  
primaria*





## 5. TERAPIA GÉNICA EN LAS ENFERMEDADES MONOGÉNICAS, SALVO LA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

### 5.1. Introducción

Las enfermedades monogénicas hereditarias están causadas por la mutación de un único gen. Cada grupo de enfermedad es raro, pero existen más de 5.000 enfermedades diferentes. Tienen en común que habitualmente son severas y que existen limitadas opciones de tratamiento, por lo que constituyen un problema sanitario importante. De hecho, la terapia génica se inició con el tratamiento de estas enfermedades.

Una condición imprescindible para que se pueda llevar a cabo la terapia génica en estas enfermedades es que el gen implicado sea conocido. Sin embargo, hasta la actualidad sólo se ha podido identificar los genes implicados en un número limitado de patologías.

Hasta el momento, pese a llevar muchos años tratando este tipo de enfermedades, no se ha producido la curación de ningún paciente.

### 5.2. Fibrosis Quística

#### 5.2.1. Introducción

Se trata de la enfermedad monogénica hereditaria más frecuente y se transmite por herencia autosómica recesiva. Presenta una incidencia de 1/2.000 a 1/4.500 en niños de origen caucásico.

Está causada por un defecto en el gen que codifica la proteína que regula el transporte de cloruro a través de las membranas celulares. Esto conlleva deshidratación en el medio extracelular y producción de un moco espeso, problemas de malabsorción, al impedirse la función normal del páncreas, infecciones repetidas de las vías aéreas y esterilidad en varones.

El gen fue identificado en 1989 (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene:

CFTR). Se conocen más de 800 mutaciones de este gen, pero la más frecuente es la mutación DF508.

El tratamiento sintomático de estos pacientes consiste en antibioterapia, fisioterapia y fármacos que hagan el moco menos espeso. Con este tratamiento se ha conseguido aumentar la esperanza de vida de estos pacientes, pero continua siendo una enfermedad muy seria que a menudo conduce a la muerte a edades tempranas. Por ello, hay gran necesidad de un tratamiento curativo.

#### 5.2.2. Estrategias de tratamiento

En estudios in vitro se ha visto que el defecto en el transporte de cloruro en las células epiteliales puede ser corregido mediante la inserción de un gen normal.

Los vectores más empleados para la transferencia del gen de la fibrosis quística son: adenovirus, virus adenoasociados y liposomas. Habitualmente la célula diana ha sido el epitelio nasal, que es el más accesible, y también el epitelio de los senos nasales en casos de antrotomía. Sin embargo, existe discusión de cual debería ser el tejido diana, y algunos autores consideran que probablemente las células pulmonares, que son las que tienen la mayor expresión del gen.

#### 5.2.3. Ensayos Clínicos

Se han identificado 30 ensayos clínicos que estudian la fibrosis quística. De ellos 20 son en fase I, 9 en fase I/II y 1 es en fase II (este último fue aprobado en Junio de 2000 y no se dispone de resultados).

La mayoría de estos ensayos son bastante antiguos, y se ha observado que aunque la transferencia génica tiene lugar, su eficacia es bastante limitada. (74-87) No se dispone de resultados clínicos, al tratarse de ensayos en fases precoces. Parece que la utilización de adenovirus es más eficiente, pero se observa más riesgo de complicaciones inmunológicas.

Otro inconveniente es que los ensayos clínicos se han realizado en adultos y al tratarse de una enfermedad que se manifiesta en la infancia, aumentando las complicaciones con el paso de los años, lo ideal sería poder resolver el trastorno lo antes posible. Por ello, podría estar justificado realizar ensayos clínicos en niños.

### 5.3. Otros trastornos monogénicos hereditarios

Las enfermedades metabólicas están producidas por un defecto en el metabolismo, habitualmente por falta de alguna enzima que conduce a la progresión de la enfermedad y, a menudo, a la muerte a edades tempranas. En algunos casos, el tratamiento dietético puede evitar la progresión de la enfermedad. Otras estrategias de tratamiento pueden ser el trasplante de médula ósea o la administración del enzima. Sin embargo, en la mayoría de los casos la única opción es el tratamiento sintomático, y por ello la terapia génica puede ser la única posibilidad de tratamiento curativo. Un problema en las enfermedades metabólicas es que el daño permanente ya ha ocurrido habitualmente para cuando tiene lugar el diagnóstico.

#### 5.3.1. Ensayos Clínicos

En las bases de datos evaluadas se han identificado protocolos clínicos de diferentes enfermedades monogénicas: Déficit de alpha-1 antitripsina (AAT), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Canavan, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad de Fabry, hipercolesterolemia familiar, anemia de Fanconi, enfermedad de Gaucher, atrofia giratoria, hemofilia A y B, síndrome de Hunter, enfermedad de Huntington, distrofia muscular, déficit parcial de ornitín-transcarbamilasa.....

Sólo mencionaremos las más importantes:

#### Enfermedad de Gaucher

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva (1/55.000) causada por falta del enzima lisosómico glucocerebrosidasa. Esto produce la acumulación

de glucosilceramida en las células reticuloendoteliales, lo que conlleva un aumento del tamaño del bazo, afectación del hígado y del esqueleto, y pancitopenia. Se han identificado 3 ensayos clínicos en fase I que se basan en la transferencia del gen que codifica este enzima empleando como vector un retrovirus. Se dispone de resultados de uno de ellos: se observa transferencia génica en 2 pacientes, pero el efecto es demasiado bajo para esperar beneficio clínico. (88,89)

#### Enfermedad de Hunter (Mucopolisacaridosis tipo II)

Es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X causada por la falta del enzima iduronato-2 sulfatasa. Esto produce la acumulación de glucosaminoglicanos y causa deformidad esquelética, complicaciones cardiopulmonares, retraso mental y muerte antes de los quince años. Se han identificado dos ensayos clínicos en fase I con transferencia del gen que codifica este enzima, pero no se dispone de resultados.

#### Hipercolesterolemia familiar

Es una enfermedad autosómica dominante, en su forma heterocigota es una de las enfermedades monogénicas más prevalente. Es causada por la mutación del gen de LDL (lipoproteína de baja densidad). En su forma homocigota, rara, es difícil de tratar. Se ha transferido con éxito retrovirus recombinante a células hepáticas ex vivo, que una vez devueltas al organismo han producido una reducción de la concentración de colesterol en las formas homocigotas, por lo que la terapia génica se convierte en una opción para esta enfermedad. (90-92)

#### Fenilcetonuria

Es causada por el déficit del enzima fenilalaninohidroxilasa en el hígado lo que conlleva la acumulación de fenilalanina en la sangre, y retraso mental. Actualmente se trata con dieta baja en fenilalanina. Con este tratamiento ha mejorado el pronóstico, pero el efecto es limitado y es necesario

un tratamiento curativo. Se han realizado estudios en ratones basados en el empleo de terapia génica.

#### Hemofilia A

Se trata de un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X debido a mutaciones en el gen que codifica el factor VIII de la coagulación. Afecta a 1/5.000 varones. Puede haber diferentes grados de hemofilia según la actividad del factor VIII, y el tratamiento actual consiste en la administración de factor VIII sanguíneo con el consiguiente riesgo de transmisión de infecciones.

Disponemos de los resultados recientes de un ensayo clínico en fase I realizado a 6 pacientes con hemofilia A severa, mediante la inyección de factor VIII modificado genéticamente y empleando un plásmido de ADN como vector: se ha observado reducción del sangrado, en la necesidad de emplear factor VIII exógeno o ambos. (93)

#### Hemofilia B

Es un trastorno de la coagulación raro (afecta a 1/25.000 varones) debido a la falta del factor IX. El tratamiento tradicional, como en el caso anterior, consiste en la inyección de factor IX sanguíneo, con sus consiguientes riesgos de infección, por lo que se está tratando de desarrollar nuevas estrategias de tratamiento. Se dispone de los resultados de un ensayo clínico en fase I/II empleando el factor IX modificado genéticamente y un retrovirus como vector. Los resultados en dos pacientes aportan mejoría clínica, con menor riesgo de sangrado. (94,95)

#### Déficit de alfa-1 antitripsina

Se trata de una enfermedad hereditaria por una anomalía en el gen que codifica esta proteína. Los individuos con esta enfermedad tienen inflamación pulmonar crónica y desarrollan enfisema pulmonar a edades tempranas, sobre todo si son fumadores. La proteína AAT está comercializada y es una terapia aceptada para estos pacientes, pero es extremadamente cara, se administra por vía intravenosa, y se obtiene del suero humano con los riesgos que esto supone. Por ello, los preparados comerciales están limitados. La terapia génica es

una opción interesante. Hay un ensayo clínico en fase I, y se observa que la transferencia del gen AAT normal al epitelio respiratorio de pacientes con deficiencia produce potencialmente concentraciones terapéuticas de AAT y que la terapia génica de AAT es antiinflamatoria. (96)

### 5.4. Conclusiones/Tendencias

La terapia génica tiene un gran potencial en el tratamiento de las enfermedades monogénicas hereditarias en las que no existe ningún tratamiento curativo. Sin embargo, hasta la actualidad los ensayos clínicos que se están realizando son en fases precoces y no se dispone de resultados concluyentes.

La fibrosis quística es la enfermedad más estudiada y en la que se están realizando más estudios, pero a pesar de obtenerse una adecuada transferencia genética, no se produce una respuesta clínica adecuada.

Habría que continuar investigando las bases moleculares implicadas para el éxito de estas técnicas.

Como muchas de estas enfermedades se inician a edades tempranas, sería necesario iniciar el tratamiento de forma precoz, antes de que los cambios y los daños producidos sean irreversibles.



*VI. Terapia génica para el  
tratamiento de  
inmunodeficiencias  
primarias*



## 6. TERAPIA GÉNICA PARA EL TRATAMIENTO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

### 6.1. Introducción

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades raras, habitualmente congénitas, que en la mayoría de los casos se producen por mutaciones en los genes que son imprescindibles para el funcionamiento normal del sistema inmunitario.

Son enfermedades muy severas, que no tienen un tratamiento curativo salvo en aquellos casos en los que es factible un trasplante de médula ósea.

### 6.2. Condiciones para el desarrollo de terapia génica

Para el desarrollo de terapia génica en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias es necesario que se cumplan una serie de requisitos:

Primero, el gen responsable de la enfermedad debe haber sido identificado y secuenciado. Además, debe conocerse su función, ya que si no su manipulación podría producir consecuencias no previstas y potencialmente severas.

Existen también serios problemas relacionados con los especiales mecanismos regulatorios de muchos genes esenciales en el sistema inmune. Algunos genes para los que la terapia génica podría ser relevante, se expresan sólo en ciertos tipos de células o sólo en una fase especial de funcionamiento de un tipo celular. Esto puede suponer un problema, ya que la terapia génica en el momento actual no permite una regulación tan selectiva.

### 6.3. Estrategias para los protocolos

En el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias las células diana empleadas son Stem Cells y linfocitos.

## 6.4. Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)

Se trata de un grupo de inmunodeficiencias primarias severas que afecta a los linfocitos T y B, causando un fallo total en el sistema inmunitario específico, en la defensa contra las infecciones. Se han descrito diferentes defectos genéticos causantes de esta enfermedad; presentan diferentes patrones hereditarios y diferentes consecuencias clínicas e inmunológicas. Un hecho común en todas ellas es que son fatales si los pacientes no reciben tratamiento. En principio, todas estas enfermedades son tratadas con trasplante de médula ósea y en el caso de la deficiencia de ADA (enzima adenosin deaminasa) existe la posibilidad de la terapia de sustitución con el enzima, pero es una opción cara y no curativa.

### 6.4.1. SCID por déficit de ADA

Esta patología fue la primera que se trató con terapia génica en humanos. El gen fue identificado a mediados de los años 80, y su función y regulación es bien conocida.

Se han identificado 10 protocolos clínicos de los que 4 son en fase I y 6 en fase I/II. Las células diana son linfocitos T de sangre periférica, Stem Cells de la médula ósea o Stem Cells CD34+ de sangre de cordón umbilical.

Con el empleo de técnicas de terapia génica no se han observado efectos adversos serios, pero ningún paciente se ha curado hasta el momento. (97-106)

Se necesita más investigación para conocer el lugar que puede tener esta técnica en el tratamiento de este tipo de inmunodeficiencia.

### 6.4.2. SCID recesivo ligado al cromosoma X

En esta patología se produce una mutación en el gen que codifica la cadena gamma, que es una parte del receptor del linfocito para distintas interleukinas.

Se dispone de los resultados de un ensayo clínico en fase I en el que se trata a dos bebés con terapia

génica utilizando un retrovirus asociado con un gen normal para la cadena gamma. Los resultados son muy prometedores, observándose mejoría clínica: disminución del número de infecciones y crecimiento y desarrollo psicomotor normal.(107)

### 6.5. Déficit de purinucleósido fosforilasa

Otra causa de inmunodeficiencia primaria consiste en un defecto genético en el enzima purinucleósido fosforilasa, lo que produce un defecto en las células T y B.

En esta enfermedad no existe un tratamiento efectivo, y muchas veces el trasplante de médula ósea tiene resultados pobres, por lo que se intentan nuevas estrategias de tratamiento.

En cultivos celulares se ha observado que la transferencia genética a las células madre (precursoras?) Stem Cells es posible.

Se ha desarrollado un protocolo clínico para la transferencia genética, pero todavía no se dispone de resultados. Es un ensayo clínico en fase I.

### 6.6. Inmunodeficiencias primarias con función fagocitaria deficiente.

#### 6.6.1. Enfermedad granulomatosa crónica.

Se producen defectos en un importante sistema enzimático, el sistema oxidativo NADPH (nicotinamida-adenín-dinucleótido fosfato reducido oxidasa), lo que produce serios problemas con las infecciones. Se han descrito 4 déficits diferentes. En las bases de datos se han identificado 3 protocolos clínicos diferentes y sólo se dispone de resultados de uno de ellos: Se trata de un ensayo clínico en fase I, realizado a 5 pacientes afectados, y se observa que tiene lugar la producción, aunque de forma limitada, de granulocitos con el gen corregido, durante más de 6 meses. No se dispone de resultados en la clínica. (108)

#### 6.6.2. Defecto de adhesión de los leucocitos

Se produce por un defecto en el gen que codifica una importante molécula de adhesión (CD18), lo que provoca un funcionamiento deficitario de los granulocitos e implica infecciones graves. En ocasiones, esta enfermedad puede curarse mediante un trasplante de médula ósea, pero esto no siempre es posible. Por ello, se está investigando la posibilidad de curación mediante el empleo de terapia génica. Así, se ha identificado un protocolo de un ensayo clínico en fase I, para la sustitución de este gen deficitario empleando como vector un retrovirus. Todavía no se dispone de resultados.

### 6.7. Otras inmunodeficiencias

Para algunas inmunodeficiencias primarias, la terapia génica no es posible a pesar de que el defecto genético es conocido, ya que la función del gen no se conoce todavía adecuadamente.

### 6.8. Conclusiones/Tendencias

Se cree que la terapia génica puede tener un lugar en la clínica en los años futuros, ya que en muchas enfermedades por deficiencia del sistema inmunitario, en las que no es posible el trasplante de médula ósea o ha fallado, es la única opción de tratamiento. En otras enfermedades en las que existe tratamiento, éste a menudo es muy caro, por lo que podría suponer una opción. De todos modos, todavía es pronto para poder precisar el lugar de la terapia génica en estas enfermedades, es preciso continuar investigando.



*VII. Terapia génica para la  
infección por VIH y otras  
infecciones virales*



## 7. TERAPIA GÉNICA PARA LA INFECCIÓN POR VIH Y OTRAS INFECCIONES VIRALES

### 7.1. Introducción

La epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha afectado a la mayoría de los países del mundo y está fuera de control en África, Asia y América Latina. En España esta infección produce importantes consecuencias sociales y sanitarias, aunque en los últimos años se está observando una reducción de la incidencia.

Desde hace unos años se observa una disminución de la mortalidad por este virus al haberse introducido fármacos nuevos y más potentes, además de haberse progresado en el conocimiento de la biología molecular.

A pesar de todos estos avances, la terapéutica del VIH continúa encontrándose con importantes problemas: no todos los pacientes responden igual al tratamiento, se producen recaídas, los fármacos pueden producir importantes efectos adversos, y además, el tratamiento no permite la erradicación del virus, por lo que los pacientes tendrán que tomar la medicación de por vida. Además, la mutación frecuente de los virus hace que a menudo desarrollen resistencias al tratamiento.

Todo ello hace que se busquen nuevas estrategias de tratamiento que complementen al tratamiento actual, por lo que existe un gran interés en desarrollar nuevas estrategias de terapia génica contra la infección por VIH.

### 7.2. Estrategias de los protocolos para la infección por VIH

El diseño de las estrategias de terapia génica se basa en el importante desarrollo en los últimos años del conocimiento de la genética del VIH, su biología molecular y la patogénesis de la infección.

El genoma del virus está formado por ARN. Las células diana atacadas durante su infección son, sobre todo, los linfocitos T CD4+ (fundamentales

para la defensa inmunitaria). Cuando el virus se introduce en las células, la enzima vírica transcriptasa inversa transforma su ARN en ADN, que se incorpora en el ADN de la célula huésped. Este genoma viral integrado ordena la síntesis de nuevas partículas virales en la célula mediante la codificación de 3 tipos de proteínas víricas: proteínas estructurales (Gag, Pol y Env), proteínas regulatorias (Tat, Rev, Nef) y proteínas de maduración vírica (Vif, Vpu, Vpr).

Teóricamente, la replicación del virus puede ser detenida bloqueando o inhibiendo la función de uno o más de los genes y sus correspondientes proteínas.

Existen 2 estrategias para el tratamiento de la infección VIH mediante terapia génica:

- Introducción de nuevos genes con el objetivo de que las células diana de la infección por VIH se hagan resistentes a la replicación del virus.
- Modificación genética de las células inmunitarias con el objetivo de mejorar las defensas individuales contra el VIH.

Se han identificado 42 ensayos clínicos para el tratamiento del VIH: 27 en fase I, 8 en fase I/II y 7 en fase II.

### 7.3. Inhibición intracelular del VIH

La terapia génica basada en la inhibición intracelular del VIH se basa en el empleo de ácidos nucleicos virales o proteínas celulares.

#### **Terapia basada en ácidos nucleicos virales**

##### **A) Estrategias basadas en el empleo de ARN: Antisentido, ribozimas o señuelos (“decoys”)**

###### ***Antisentido***

En este tipo de estrategia se introduce un gen en las células diana que regulan la expresión de moléculas de ARN que son complementarias al ARN viral que se quiere atacar. Dentro de la célula, el ARN terapéutico se unirá específicamente con la

molécula diana del virus bloqueando su función y/o rompiendo la molécula. Este tipo de estrategia se ha visto que tiene cierto efecto en varios tipos de ARN en cultivos celulares.

Se están realizando ensayos clínicos con terapia antisentido dirigida a estas importantes moléculas: secuencia TAR, RNA mensajero del gen Rev, gen Pol y ARN genómico viral. La secuencia TAR es el lugar de unión para el TAT, una proteína viral regulatoria muy importante para la velocidad de replicación del virus en la célula. La proteína Rev se une al denominado elemento RRE, que está ampliamente representado en el ARNm viral y que tiene un papel fundamental en la formación de nuevas partículas virales en la célula.

Se han identificado 10 ensayos clínicos que emplean esta estrategia de tratamiento para la infección por VIH: 6 son en fase I y 4 en fase I/II. Se dispone de resultados de un ensayo en fase I. (109)

#### **Ribozimas**

Son moléculas antisentido con actividad enzimática. Después de unirse a su diana (moléculas de ARN viral) causan su destrucción. Son tan pequeñas que pueden construirse ribozimas con diferentes ángulos de ataque dentro del mismo vector; al mismo tiempo es posible diseñar ribozimas dirigidas a múltiples dianas que ataquen simultáneamente en diferentes lugares del ARN viral.

Se han identificado 4 estudios de terapia con ribozimas: 3 en fase I y 1 en fase II, pero no se han publicado resultados.

En esta estrategia de tratamiento también el virus puede desarrollar mutaciones resistentes a los ribozimas. Probablemente, el futuro será emplearlos en combinación con otras modalidades de tratamiento.

#### **Señuelos**

Como se ha mencionado anteriormente los sitios TAR y RRE del ARN viral son importantes lugares de unión para Tat y Rev, proteínas víricas regulatorias fundamentales. Estas uniones pueden bloquearse mediante terapia génica gracias al

empleo de señuelos. Esta estrategia se basa en la introducción de un gen en las células huésped que expresan moléculas de ARN, estructuralmente idénticas al TAR y RRE viral. Las moléculas “señuelos” se unirán a las proteínas virales Tat y Rev y las “atraerán” fuera de TAR y RRE. Esta estrategia tiene un efecto antiviral importante en cultivos celulares.

Se han comenzado ensayos clínicos en fase I empleando esta estrategia, pero no se dispone de resultados.

Se tiene miedo a que esta forma de terapia génica pueda tener serios efectos secundarios, ya que la unión natural entre Tat y Rev por un lado y su ARN correspondiente por el otro implica la unión de proteínas celulares del huésped que pueden ser desviadas de las funciones celulares normales. Se está trabajando para diseñar moléculas “decoy” que no se unan a esas proteínas celulares.

#### **B) Oligonucleótidos sintéticos de ADN introducidos de forma exógena con propiedades antisentido.**

Los principios de antisentido se utilizan también aquí, ya que los oligonucleótidos empleados son diseñados para que se unan específicamente con el ARNm viral que es la molécula diana. Esto produce un bloqueo del ARNm para que la proteína viral correspondiente no sea sintetizada en la célula. Estas formas de terapia tienen gran potencial. Son eficientes en experimentos en cultivos celulares y se ha visto también que amplifican el efecto de los fármacos anti-VIH in vitro. Se han publicado ensayos en fase I con uno de estos oligonucleótidos (GEM 91) dirigido contra el ARNm del gen gag del genoma viral, y es bastante probable que se realicen ensayos clínicos con una versión mejorada de esta molécula (GEM 92).

## **Terapias basadas en proteínas intracelulares con efecto anti-VIH**

### ***Dominant negative proteins. Proteínas con efecto negativo dominante***

Consiste en introducir genes o fragmentos de genes que producen la síntesis de proteínas relacionadas con importantes proteínas virales, pero sin ciertas propiedades esenciales de las proteínas “naturales”. Estas proteínas modificadas tendrán efecto antiviral, en parte porque compiten con proteínas virales “naturales” por los lugares de unión con el ARNm, en parte por capturar factores celulares implicados en la unión “natural” entre la proteína viral y el ARN viral, y finalmente por construir complejos con las proteínas virales producidas de forma natural y neutralizarlas.

En los ensayos clínicos más avanzados, se introduce un gen que codifica una proteína Rev modificada (Rev M10). Hay 2 ensayos clínicos que utilizan esta estrategia, pero todavía no se dispone de resultados. En uno de ellos se produce una proteína que supone una combinación de las proteínas Tat y Rev modificadas. La implantación de una secuencia genética de esta proteína en cultivos celulares tiene un significativo efecto anti-VIH, y el gen tiene claramente un potencial para la terapia génica.

Un problema posible con el empleo de estas proteínas con efecto negativo dominante es que son extrañas para el huésped, pueden desencadenar una respuesta inmune cuando se expresan en las células huésped modificadas y, por lo tanto, ser destruidas, desapareciendo el efecto terapéutico.

### ***Proteínas celulares***

La implantación de genes que codifican proteínas celulares, por ejemplo, proteínas con origen en el huésped con efecto anti-VIH, podrían utilizarse en terapia génica para el tratamiento del VIH. Así, por ejemplo, la molécula CD4 se expresa en la superficie de los linfocitos CD4+ y es capaz de unirse al VIH.

### ***Intrabodies***

Es factible introducir un gen en las células huésped, incluyendo linfocitos CD4, que produzcan la síntesis de los denominados “intrabodies” o anticuerpos intracelulares: fragmentos monocatenarios de unión a antígenos, derivados de las moléculas de anticuerpos. Estas moléculas pueden ser diseñadas de forma que reaccionen selectivamente con proteínas VIH esenciales y pueden inhibir la replicación viral en cultivos celulares. Se están realizando ensayos clínicos en fase I en pacientes con VIH con terapia génica basada en Rev proteína y contra VIH-1 gp 120 (Env). No se dispone de resultados todavía.

### ***Genes suicidas***

En cultivos celulares se han conseguido diferentes genes suicidas que directa o indirectamente causan la muerte de la célula si está infectada por VIH. Se puede realizar por ejemplo introduciendo el gen de la toxina de la difteria e introduciendo el gen de la timidín-kinasa del virus herpes simple, que causa la muerte celular si las células están expuestas al fármaco antiviral ganciclovir. No se ha utilizado esta estrategia en la clínica.

## **7.4. Inmunoterapia (110-112)**

### **Inmunoterapia específica frente al VIH**

#### ***Linfocitos T citotóxicos***

Todavía no se conoce qué elementos del sistema inmune son decisivos para combatir el VIH, pero parece que los linfocitos CD8 juegan un papel importante.

Se está intentando emplear los linfocitos CD8 con fines terapéuticos mediante la modificación por terapia génica de linfocitos CD8 recuperados insertando un gen que produce la expresión de un receptor de superficie que se une selectivamente a los linfocitos CD4 infectados por el VIH. Tras la unión, las células infectadas se mueren. Un problema es que los linfocitos CD8 tienen una vida media limitada en el organismo. Se han identificado al menos 3 ensayos clínicos en fase I, pero no se dispone de resultados.

### ***Vacunas de ADN***

Se están realizando diversos protocolos para el tratamiento del VIH.

Se basa en la provocación de una respuesta inmune frente a antígenos (virales) mediante inyección directa de plásmidos que portan genes de interés, y que pueden expresarse de manera autónoma en las células transfectadas.

### **Inmunoterapia no específica**

Numerosos pacientes responden bien al tratamiento convencional con fármacos anti-VIH, pero sin restablecerse por completo la función inmunológica. Esto puede disminuir la capacidad del paciente para combatir el VIH y otros microorganismos, que pueden causar problemas.

El diseñar una estrategia de terapia génica dirigida a mejorar la respuesta inmune de estos pacientes puede ser una estrategia de tratamiento adecuada, pero todavía se está en fase preclínica.

#### **7.5. Problemas con la terapia génica para la infección por VIH**

Existen numerosos problemas que han de ser resueltos antes de que la terapia génica sea una terapéutica disponible para la infección por VIH. Muchos de esos problemas son genéricos para la terapia génica, pero otros son específicos debido a la complejidad de la infección por VIH. Las células diana son los linfocitos CD4 y los CD8, los primeros porque representan el punto de ataque más importante de los virus y los segundos porque se ha visto que son importantes en la defensa contra el VIH. Sin embargo, ambos tienen una vida media limitada en el organismo.

#### **7.6. Otras infecciones virales**

### **Infección por CMV**

La infección por CMV ocurre con frecuencia, produciendo una enfermedad leve o subclínica en

pacientes con una respuesta inmune normal pero que, a menudo, causa infección grave, incluso fatal, en personas con inmunodeficiencia.

Existen numerosos tratamientos para estas infecciones por CMV, pero los fármacos tienen efectos secundarios y pueden producirse resistencias, por lo que existe necesidad de nuevos tratamientos.

Por el momento, la infección por CMV es la primera para la que existe terapia génica eficiente: consiste en el empleo de oligonucleótidos de ADN con propiedades antisentido dirigidos contra la región IE2 del ARNm del CMV humano.

Existe un oligonucleótido de este tipo comercializado (Fomivirsen), diseñado para las infecciones oculares en casos de infección por CMV en la retina, que es una seria complicación de los pacientes con VIH.

#### **7.7. Conclusiones/Tendencias**

En la actualidad existe un elevado número de protocolos de terapia génica para el tratamiento del VIH, por lo que se tiene la esperanza de que a la vista de los resultados obtenidos sea posible emplear este tratamiento como una alternativa o un suplemento del tratamiento antiviral actual. Por el momento, los resultados son de estudios en fases tempranas y habrá que esperar.

*VIII. Terapia génica en  
enfermedades del sistema  
cardiovascular*





## 8. TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

### 8.1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados.

La mayoría de los casos son causados por isquemia debido a aterosclerosis, que conduce a estenosis u oclusión de los vasos. Se han intentado muchos fármacos para el tratamiento, que han contribuido a disminuir la mortalidad por estas enfermedades. De todos modos, se espera que continúe provocando una elevada mortalidad. Por ello, se está intentando desarrollar nuevas estrategias de tratamiento, y la terapia génica constituye una opción importante.

De todas formas, es fundamental tener siempre en cuenta los factores de riesgo.

### 8.2. Patogénesis

La enfermedad coronaria está causada por la oclusión de las arterias coronarias lo que impide el aporte de sangre al corazón, que puede producir angina de pecho o infarto agudo de miocardio. Tras el infarto se pierde una parte de músculo cardíaco y, si es suficientemente extenso, el paciente puede desarrollar fallo cardíaco. Además, se producen cambios en el tejido muscular sano.

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis: elevación del colesterol total, del LDL-colesterol, disminución del HDL-colesterol, hipertensión, consumo de tabaco...

Además la aterosclerosis con la acumulación de lípidos en la pared arterial implica mecanismos inflamatorios con engrosamiento de la íntima. Esto puede producir complicaciones como ruptura de plaquetas y causar trombosis arterial. Por ello, la enfermedad cardiovascular isquémica tiene una patogenia muy compleja que implica aterogénesis, trombogénesis y mecanismos inflamatorios. Un

tratamiento eficiente probablemente implicará intervenciones para regular los 3 mecanismos mencionados. En teoría, la terapia génica podría ser un eficiente modo de ataque.

La angioplastia transluminal percutánea (PTCA) es una técnica de tratamiento mínimamente invasivo para abrir las arterias coronarias con el objetivo de revascularizar las arterias coronarias. Con esta técnica se producen reestenosis en un plazo de 6 meses en un 20-25% de los pacientes. En estas reestenosis parecen estar implicados mecanismos inflamatorios, incluyendo la reestenosis de la íntima.

Otro método convencional de tratamiento es el bypass aortocoronario, en el que se emplean venas de las extremidades inferiores o la arteria mamaria interna para "bypass" realización de derivación al área estenótica. También se producen reestenosis en un número de casos no despreciable.

### 8.3. Estrategias de terapia génica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. (113-121)

- Terapia génica dirigida a enfermedades monogénicas que afectan el metabolismo lipídico, como la hipercolesterolemia familiar y la enfermedad de Tangier. (este punto se desarrolla en el capítulo de enfermedades monogénicas)
- Terapia génica dirigida a prevenir la reestenosis de las arterias coronarias tras la angioplastia.
- Revascularización del tejido hipóxico o isquémico mediante terapia génica.
- Terapia génica para prevenir el desarrollo de fallo cardíaco por miocardiopatía dilatada.

### 8.4. Terapia génica dirigida a prevenir la reestenosis de las arterias coronarias tras la angioplastia

En humanos, se ha intentado transferir el gen que codifica el VEGF (vascular endothelial growth

factor) para estimular la reendotelización de las paredes arteriales dañadas tras la angioplastia. En estos ensayos se emplea plásmido de ADN que codifica VEGF. En este caso, la expresión génica transitoria tiene más ventajas que inconvenientes. Los ensayos clínicos en fase temprana con transferencia de VEGF son prometedores, pero es demasiado pronto para saber con seguridad si puede ser un tratamiento para prevenir la reestenosis. En este momento, se están realizando más ensayos, que pueden ayudar a aportar más conocimiento sobre esta alternativa.

### 8.5. Intentos de revascularización del tejido hipóxico/isquémico dañado.

La enfermedad cardiovascular isquémica puede causar disfunción en el tejido por deficiencia de oxígeno (hipoxia). Los intentos de incrementar el aporte sanguíneo mediante la formación de vasos colaterales pueden ser una opción para la terapia génica. En este sentido, son importantes numerosos factores de crecimiento, como FGR (fibroblast growth factor) y VEGF, ya mencionado.

Se han visto resultados prometedores con incremento de la formación de colaterales tras la inyección intramiocárdica directa de plásmido de ADN desnudo o adenovirus recombinante que codifica VEGF en humanos. Estas inyecciones se han empleado como tratamiento coadyuvante a la cirugía aortocoronaria o como único tratamiento en procedimientos mínimamente invasivos. Es importante tener en cuenta que estos resultados son de ensayos clínicos en fase I, ensayos en los que se tiene en cuenta la tolerancia y la seguridad. No efectos secundarios importantes. Los resultados son prometedores y aportan la base para continuar con ensayos en fase II.

Las inyecciones intramusculares múltiples en extremidades inferiores de ADN desnudo que codifica VEGF en pacientes con claudicación intermitente y úlceras isquémicas aportan también resultados prometedores. Isner et al, han demostrado que VEGF estimula la formación de

colaterales y la curación de úlceras en las piernas en la mayoría de los pacientes que reciben este tratamiento. Los ensayos clínicos en fase I no muestran evidencia de problemas significativos en términos de tolerancia con el material administrado. En futuro próximo veremos resultados que nos puedan permitir determinar si será una opción como un tratamiento establecido.

### 8.6. Terapia génica para la prevención del fallo cardíaco

Existe un gran interés en conseguir un nuevo tratamiento que pueda prevenir el desarrollo de miocardiopatía dilatada tras, por ejemplo, el infarto de miocardio. Por el momento, los resultados preclínicos más prometedores se basan en el empleo de bARK-CT.

### 8.7. Otras estrategias de terapia génica potenciales para la enfermedad cardiovascular.

Las intervenciones relacionadas con la regulación del componente inflamatorio en la enfermedad coronaria isquémica se intentarán seguramente con el uso de terapia génica dirigida a las moléculas de adhesión. Se han iniciado ensayos clínicos en fase I empleando oligonucleótidos antisentido para inhibir la expresión del ICAM-1

La etiología de la enfermedad cardiovascular normalmente es compleja. Cuando se tenga más conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad coronaria, probablemente se podrá emplear la terapia génica para regular la expresión de genes que influyan en el desarrollo de la enfermedad coronaria y en la remodelación del miocardio tras el infarto.

No existe duda de que se espera mucho de la terapia génica y la regulación de la expresión génica en relación con la enfermedad cardiovascular, y que se espera éxito clínico de estos esfuerzos. De ser así,

se puede beneficiar un grupo de pacientes relativamente amplio, y podrían salvarse vidas.

### 8.8. Conclusiones/Tendencias

Los resultados preliminares de terapia génica en pacientes con enfermedades cardiovasculares son prometedores, y se han logrado muchos avances en los últimos años, que hacen que no sea improbable que la terapia génica en enfermedades cardiovasculares pueda generar importantes resultados clínicos antes que en otras enfermedades.



*IX. Terapia génica en otros  
grupos de enfermedades*



## 9. TERAPIA GÉNICA EN OTROS GRUPOS DE ENFERMEDADES

### 9.1. Enfermedades neurodegenerativas

La terapia génica tiene un gran potencial como tratamiento en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Su etiología es todavía desconocida, aunque se conoce que existen sustancias que no están presentes en estos pacientes. Un objetivo para la terapia génica sería insertar genes que codifiquen estas sustancias en estructuras importantes del cerebro. La transferencia génica se realizaría por inyección por esterotaxia de los genes modificados *in vitro*, o por la inyección directa del vector/gen *in vivo*.

En la **enfermedad de Parkinson** existe deficiencia de l-dopa/dopamina en el estriado del cerebro. En estudios animales la estrategia más utilizada ha sido inyectar el enzima tirosin hidroxilasa en el estriado, ya que este enzima hace más lenta la producción de l-dopa/dopamina???. En modelos animales se ha conseguido incrementar los niveles de estas sustancias, pero no se ha conseguido efecto duradero. La utilización del factor de crecimiento nervioso, Nerve growth factor (NGF) tiene también el efecto de reducir la degeneración nerviosa en modelos animales, de la misma manera que la proteína anti-apoptoica, Bcl-2. Se han empleado todo tipo de vectores. Los adenovirus menos problemas que en otros tejidos.

En la **enfermedad de Alzheimer** un aspecto crucial de la patogénesis es la degeneración de las células colinérgicas que necesitan un suplemento constante de factor de crecimiento nervioso (NGF). Se ha visto en modelos animales que la introducción del gen para este factor de crecimiento puede posponer la degeneración de las células colinérgicas. En experimentos también se ha visto que la introducción del péptido antiapoptoico Bcl-2 pospone la degeneración celular. Hay un ensayo clínico en fase I con el empleo de NGF en humanos pero no se dispone de resultados.

Se ha introducido recientemente una estrategia de tratamiento para ambas enfermedades que consiste en reemplazar las células nerviosas muertas con stem cells del tejido nervioso (u otro tipo de stem cells). Estas stem cells pueden ser aisladas, crecer en cultivos, ser modificadas genéticamente si es necesario, y ser devueltas al organismo, bien por inyección local o en el torrente sanguíneo.

**Esclerosis lateral amiotrófica (ELA):** Es una enfermedad neurológica en la que está aumentada la muerte de células nerviosas motoras. En estudios preclínicos, se ha observado un efecto beneficioso con el empleo de factores neurotróficos, incluyendo el factor neurotrófico ciliar? (CNTF). Se ha iniciado un ensayo clínico en fase I. El gen CNTF se transfiere a células adecuadas *ex vivo*, y las células transferidas se transfieren al paciente en cápsulas de polímero. En los primeros pacientes no se observa efecto clínico en la progresión de la enfermedad. (122,123)

### 9.2. Enfermedades autoinmunes

Se ha intentado numerosas estrategias para moderar el efecto del sistema inmune demasiado activo en las enfermedades autoinmunes. Parece que los cambios en el balance de las citocinas pueden jugar un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades, por lo que parece racional inhibir mediadores pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleukina-1 (IL-1) o estimular/incrementar los mediadores anti-inflamatorios como el factor de crecimiento transformante “transforming growth factor b” (TGF-b), IL-4, IL-13, el ligando de Fas, Fas-Ligand e IL-10. Los antagonistas TNF, como anticuerpos anti-TNF o una proteína de fusión con el receptor de TNF recombinante “recombinant TNF receptor fusion protein” se han introducido recientemente en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

Se han realizado estudios animales de terapia génica en enfermedades autoinmunes. Además de la modificación en el balance de citocinas, se ha

intentado otras estrategias como ICAM-1 o inhibir la proliferación de células sinoviales. El tratamiento puede ser local o sistémico.

Se han iniciado ensayos clínicos en humanos con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, pero no hay resultados.



*X. Situación actual de la  
investigación en terapia  
génica en España*



## 10. SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN TERAPIA GÉNICA EN ESPAÑA (124-126)

Según la información remitida desde la División de Farmacología y Evaluación Clínica de la Agencia Española del Medicamento, desde el año 1994 han sido autorizados ocho ensayos clínicos de terapia génica. Todos ellos investigan el tratamiento del cáncer en pacientes sin otras opciones terapéuticas.

El primer ensayo de terapia génica realizado en España se basó en el empleo de un pro-fármaco (gen suicida), el gen de la timidin quinasa del virus herpes simple, en pacientes con glioblastoma. Se trataba de un ensayo clínico en fase I/II que se realizó en dos centros hospitalarios de Madrid.

Posteriormente, se realizaron estudios multicéntricos en fase II del p53 y se observaron resultados prometedores y actualmente dos de los ensayos clínicos en marcha son en fase III. Se trata de estudios multicéntricos, internacionales, que investigan el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente versus tratamiento convencional con quimioterapia mediante el empleo de un gen supresor de tumores (p53). No se dispone todavía de los resultados obtenidos con este tratamiento en los mencionados estudios.

Otra estrategia de tratamiento es la que se plantea en la Clínica Universitaria de Navarra: tratamiento con timidin kinasa del virus herpes simple y con la interleukina-12.

Se amplía esta información en el capítulo de tablas de síntesis de la evidencia.



*XI. Legislación sobre  
terapia génica*



## 11. LEGISLACIÓN SOBRE TERAPIA GÉNICA

### 11.1. Introducción

Debido a los importantes avances tecnológicos y en gran medida también a la importante difusión por parte de los medios de comunicación de estas técnicas en relación con el genoma humano y sus posibles aplicaciones, en los últimos años han ido proliferando normativas, recomendaciones y discusiones doctrinales jurídicas al respecto.

La mayor parte de las normas pretenden evitar el “mal uso” o el abuso de estos conocimientos científicos con vulneración de derechos o bienes jurídicos dignos de protección.

#### Consideraciones sobre la terapia génica somática

La terapia génica somática, en este momento aún en estado experimental, no parece plantear problemas diferentes de los que presenta un ensayo clínico con productos químicos farmacológicos y por ello, la legislación general aplicable sería exactamente la misma.

Esta postura es similar en todos los países en que se ha intentado legislar en relación con el genoma humano. En el caso de España esta legislación sería la ley 25/1990 de 20 de diciembre, del medicamento y el Real Decreto 561/1993 de 19 de abril por el que se regulan los requisitos para la realización de ensayos clínicos.

En estos momentos no se han presentado problemas legales específicos sobre ello.

#### Consideraciones sobre la terapia génica germinal

En relación con la terapia génica en línea germinal parece haber bastante consenso internacional al considerarla una práctica como mínimo cuestionable y en muchos casos, ilegal.

En este momento no existe aún la terapia génica germinal como realidad científica pero, en previsión de futuros avances, la mayor parte de las legislaciones occidentales la prohíben. Esta prohibición en algunos casos es directa por ley y en otros casos adopta forma de moratoria.

En Estados Unidos está abierto el debate al respecto ya que hay sectores que consideran que si una modificación genética es beneficiosa, desde el punto de vista terapéutico, no tiene sentido permitirla en el sujeto individual y prohibir que se elimine la tara genética en sus descendientes.

En la mayor parte de Europa se ha prohibido, en base a factores éticos como: incertidumbre en cuanto a las consecuencias, vulneración de un derecho colectivo (patrimonio genético de las generaciones futuras), derecho a la biodiversidad y ausencia de consentimiento de los futuros seres. Pero todo ello es un debate ético cuyo reflejo legislativo en este momento es la casi universal prohibición de practicar terapia génica en la línea germinal.

### 11.2. Legislación general

La **legislación internacional** en relación con la genética ha recogido principios generales de actuación y únicamente de forma específica la prohibición de la práctica de terapia génica germinal. La normativa internacional más directamente relacionada sería:

1. Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos (UNESCO) 1997 (ONU 1998) Es una forma Jurídica. ágil en Derecho internacional y tiene carácter universal (aprobada por 186 países) y es específica sobre genoma.
2. Declaración Universal Derechos Humanos de Generaciones Futuras. 1994: Art. 3: “Las personas que pertenecen a las generaciones futuras tienen derecho a la vida y preservación de la especie humana y se prohíbe causar daño a la vida en particular con actos que comprometan de forma irreversible la preservación de la especie humana, el genoma y herencia genética... y también se prohíbe intentar destruir en todo o en parte un grupo étnico...”

3. Convenio 4-4-97 del Consejo de Europa sobre derechos humanos y Biomedicina. Oviedo 1997

#### Capítulo IV Genoma Humano

Art. 13: “Intervenciones sobre el genoma humano. Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.”

La interpretación del convenio se somete al Tribunal Europeo de Derechos Humanos.

Se encuentra en preparación un protocolo adicional sobre genética humana

4. Convenio sobre biodiversidad. Consejo de Europa 1993. También ONU 1992. Contiene:
- Recomendaciones sobre ingeniería genética
  - Recomendaciones sobre uso de embriones
  - Sobre uso de ADN en justicia penal
  - Proyecto de convenio de Bioética

La **legislación interna europea** es básicamente similar en todos los países y se origina en el “soft law” o principios éticos y recomendaciones.

La **legislación británica** (en la línea intermedia entre la legislación de Estados Unidos y la de Europa continental) es la más permisiva en investigación y aplicación de técnicas genéticas. A pesar de ello, muestran precaución en relación con la manipulación de la línea germinal.

La **legislación alemana** es muy restrictiva y se mueve en un marco de prohibición absoluta de la terapia génica en línea germinal y un control muy estricto tanto ético como legal de la manipulación exclusivamente terapéutica de las células somáticas.

La **legislación francesa** hace un planteamiento claramente dirigido a la terapéutica y a su eficacia

para la generación presente prohibiendo las manipulaciones que puedan afectar a generaciones futuras.

La **legislación en Estados Unidos** es muy variable según los Estados y es en general más permisiva que la europea. Utilizan en muchos casos en vez de la prohibición directa mediante legislación, la vía indirecta de retirada de subvenciones públicas para determinado tipo de prácticas. Se debate todavía la aceptabilidad de la terapia génica en línea germinal argumentando la posible eliminación de enfermedades en generaciones futuras.

### 11.3. Legislación española

La legislación interna en nuestro país se encuentra dispersa y serían de aplicación las leyes generales que a continuación se recogen:

- Ley General de Sanidad 1986
- LO 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal
- Legislación sobre ensayos clínicos
  - Ley del medicamento 1990
  - RD 561/1993
- Código Penal 1995
  - Título V De la manipulación genética
    - Art. 159.1 “Serán castigados con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para el empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo.”
- Ley 15/1994 de 3 de junio de régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y para el medio ambiente.
- Convenio Oviedo (Derechos. Humanos. y Biomedicina) 1999 Vigente en España desde 1 de enero de 2000.



#### Capítulo IV Genoma Humano

- Art. 11: No discriminación. “Se prohíbe toda forma de discriminación de una persona a causa de su patrimonio genético.”
- Art. 12: Pruebas genéticas predictivas. “Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento médico apropiado.”
- Art. 13: Intervenciones sobre el genoma humano. “Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.”
- Art. 14. No selección de sexo. “No se admitirá la utilización de técnicas de asistencia médica a la procreación para elegir el sexo de la persona que va a nacer, salvo en los casos en que sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave vinculada al sexo.”

Añadido protocolo adicional de prohibición de clonación de seres humanos hecho en París el 12 de enero de 1998.

La interpretación del convenio se somete al Tribunal Europeo de Derechos Humanos.

Se encuentra en preparación un protocolo adicional sobre genética humana.

- Ley 35/1988 y RD 413/96 Reproducción asistida
- Ley 42/1988, RD 411/96, Orden 25-3-96 Donación gametos y preembriones
- Código de Ética y Deontología Médica. Septiembre 1999
  - Art. 24.2: “El médico únicamente podrá efectuar una intervención que trate de modificar el genoma humano

con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos. Se prohíben las intervenciones dirigidas a la modificación de características genéticas que no estén asociadas a una enfermedad y las que traten de introducir cualquier modificación en el genoma de los descendientes.”

- Art. 24.3. “Salvo en los casos que sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave ligada al sexo, el médico no utilizará técnicas de asistencia a la procreación para elegir el sexo de la persona que va a nacer.”

De todo ello, la única regulación específica interna sería:

- Legislación sobre ensayos clínicos para terapia génica somática.
- Convenio de Oviedo en su artículo 13 y
- Código de Ética y Deontología Médica en su artículo 24 que son equivalentes y permiten la manipulación genética con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos pero prohíben la terapia génica en línea germinal.



## *XII. Aspectos éticos*



## 12. ASPECTOS ÉTICOS

### 12.1. Introducción

La Biología Molecular ha sido considerada por algunos autores como la última revolución científica. A través de ella podemos conocer la estructura molecular del proceso de la vida, tanto en el orden genotípico (Genética molecular) como fenotípica (Biología del desarrollo).

La manipulación genética comenzó a ser aplicada en la década de los años setenta, mediante la puesta a punto de la técnica del ADN recombinante. Sus promotores fueron muy conscientes desde el principio del riesgo que supondría su aplicación indiscriminada, y por tanto, de la necesidad de controlar su uso mediante criterios éticos y normas jurídicas.

La ética pretende promover la reflexión individual y colectiva con el fin de apoyar en la toma de decisiones prudentes. Este capítulo contiene un compendio de las reflexiones que plantea la aplicación de las técnicas de ingeniería genética a los seres humanos, entre un grupo de profesionales sanitarios relacionados directa - o indirectamente con este tipo de técnicas.

### 12.2. Método utilizado

Se creó un Grupo de Trabajo multidisciplinar compuesto por dos expertos en bioética, un experto en Medicina Legal, un biólogo molecular, dos médicos con experiencia clínica en el diagnóstico, manejo y consejo genético, así como tres médicos con experiencia en evaluación de tecnologías sanitarias.

Como punto de partida, el Grupo de Trabajo celebró una primera reunión, con el fin de establecer una serie de conceptos y para consensuar el método de trabajo.

Se realizó además, una revisión bibliográfica de la literatura científica que permitió identificar aquellas

publicaciones que por incluir consideraciones éticas sobre Terapia Génica, sirvieron de base para la elaboración de un documento común para el Grupo de Trabajo.

Los documentos incluidos para la realización de este documento fueron los siguientes:

- *Somatic Gene Therapy: Striking to the roots of disease. Swiss Science Council TA 32A/1999* (127)
- *Gene Therapy: Status and potential in clinical medicine. The Norwegian Center for Health Technology Assessment. SMM-Report No. 7/2000* (1)
- *Human Genetics: Choice and Responsibility. British Medical Association. Oxford University Press 1998* (128)
- *Gene Therapy. Health Council of the Netherlands: Committee on Gene Therapy. Minister of Health, Welfare and Sport. No. 1997/12E, 4 June 1997.* (129)
- *El sueño de lo posible. Bioética y terapia génica. Lydia Feito Grande. Universidad Pontificia de Comillas 1999.* (2)
- *La Therapie Génique, un enjeu médical pour le XXI<sup>e</sup> siècle. AFM (Association française contre les myopathies)- Mai 1998.* (130)

Por otra parte, se llevó a cabo una encuesta individualizada a todos los miembros del Grupo de Trabajo, basada en los problemas éticos más frecuentemente debatidos en los documentos consultados. Tras una primera vuelta de preguntas, las respuestas recibidas se distribuyeron de forma anónima entre los miembros del equipo y se solicitó una nueva valoración de las cuestiones, con el fin de matizar o completar las respuestas previas.

Por último, el Equipo de Trabajo se reunió para debatir los aspectos más relevantes o discutidos. No se pretendió llegar a un consenso entre los miembros del equipo, sino recoger el máximo número de puntos de vista sobre aquellas preocupaciones y reflexiones que la Terapia Génica plantea en los diferentes ámbitos de la sanidad.

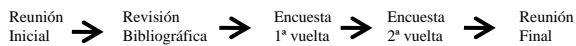


Figura 1: Secuencia metodológica utilizada

### 12.3. Principales cuestiones debatidas

#### • Terapia Génica Germinal (TGG)

Aunque la legislación en el ámbito internacional establece vetos a la puesta en marcha de ensayos clínicos mediante TGG, el Grupo de Trabajo consideró interesante debatir este tema teniendo en cuenta que el conocimiento científico sobre este tema se encuentra lo suficientemente avanzado, para no poder descartar que en un futuro mas o menos próximo la experimentación con estas técnicas sea una realidad.

Las preguntas de la encuesta relativas a la TGG aportaron los siguientes puntos de vista entre los miembros del equipo:

- La TGG la podemos englobar dentro del enfoque de la llamada *ciencia posnormal*. Ésta plantea que en aquellas técnicas en las que se pone en juego cuestiones de trascendencia enorme y en las que la incertidumbre que se maneja también es de gran magnitud, para llegar al supuesto de suficientes garantías de seguridad técnica es necesario incorporar a los ciudadanos y la evaluación desde los valores éticos, políticos, económicos, etc.
- Respecto a la conveniencia de aplicar la TGG para eliminar defectos genéticos en la descendencia de aquellas familias que los presentan, se planteó que la manipulación definitiva y heredable del patrimonio genético de la humanidad para la eliminación de taras genéticas no aporta ventajas respecto a la utilización del diagnóstico prenatal, el consejo genético, junto a la posibilidad de realizar una interrupción terapéutica del embarazo, ya que estas técnicas permiten optar por aquella descendencia libre de la patología grave que se desea suprimir.
- Sin embargo, cuando nos enfrentamos al consejo genético de familias que presentan trastornos graves con herencia dominante, en los cuales las alternativas como la adopción o fertilización con gametos de donante no suponen una solución a la angustia que causa no poder ultimar un proyecto de paternidad biológica, las reservas frente a este tipo de soluciones no son fáciles de argumentar. Se planteó la siguiente pregunta: ¿La eliminación del pool genético de un gameto con una tara grave es algo intrínsecamente malo o compromete la diversidad genética de la especie?"
- A pesar de que existe una postura de cautela general frente a esta posibilidad terapéutica, en aquellos casos en los cuales una persona dentro de su proyecto vital presenta dificultades genéticas muy importantes para trascender, la posibilidad de ofrecer una solución a condiciones genéticas que limitan la capacidad de expresión de la vida debería hacernos considerar si es lícito cerrar esta posibilidad.
- Sobre el diagnóstico preimplantatorio como alternativa a la TGG, aunque las características técnicas en sí mismas no plantean problemas en la actualidad, una de las dificultades éticas, estriba en que determinados genotipos pueden dar lugar a fenotipos muy diversos, algunos de ellos sin trascendencia clínica mientras que en otros casos pueden implicar gravedad o peligro para la vida, lo cual dificulta la toma de una decisión. Este es el caso de la neurofibromatosis. En las personas que padecen esta patología, el fenotipo puede variar desde unas simples manchas en la piel hasta la aparición de múltiples tumores del sistema nervioso central, no conociéndose la causa que determina la manifestación de uno u otro fenotipo. Por ello, en estos casos aunque el diagnóstico preimplantatorio aporte información sobre el genotipo que condiciona la enfermedad, no es posible determinar cuál será la gravedad de la enfermedad que padecerá este sujeto y por tanto esta información ayuda

poco a la hora de decidir la mejor actitud a tomar.

- Por otro lado, el grupo de discusión consideró comprensibles las precauciones que se derivan del desarrollo de la TGG, diferenciándose dos tipos de cautelas:

Por un lado existen las “cautelas tecnológicas” por la falta de evidencia en relación con la seguridad y efectividad de estas técnicas. Aunque fuera del contexto de la Terapia Génica, la clonación en animales nos acerca a las dificultades técnicas de la ingeniería genética. En este caso, los propios científicos que han dado lugar a la clonación en animales advierten de los problemas de salud de éstos y de las dificultades que plantea la determinación de la edad real de los mismos.

Otro tipo de consideraciones o cautelas serían las de carácter ético. La manipulación del material genético de la humanidad no está libre de riesgos y de consecuencias en el proceso evolutivo del ser humano. Determinadas características genéticas consideradas como “taras” genéticas pueden presentar ventajas evolutivas y adaptativas. Este es el caso de la talasemia, enfermedad determinada genéticamente que se manifiesta por la presencia de una anemia crónica (microesferocitosis crónica). Esta enfermedad confiere, por otra parte, una resistencia al paludismo. Existe la teoría de que en aquellas regiones con altas tasa de prevalencia de talasemia, se ha producido una selección positiva frente al paludismo.

- **La Terapia Génica perfectiva**

Una de las cuestiones más debatidas por el equipo de trabajo, ha sido la Terapia génica cuyo fin no es el de corregir defectos genéticos desde el punto de vista terapéutico, sino el de estimular o perfeccionar fenotipos no patológicos o “normales”.

- Por un lado, se consideró que la simple consideración de la existencia de fenotipos “normales” constituye en sí misma una aberración ética y cualquier intervención seleccionista o perfeccionista encaja dentro de lo que se considera eugenésico. Además, desde el punto de vista biológico, la coexistencia de un sustrato genético amplio y diverso posibilita la adaptación del ser humano, como especie animal, a condiciones ambientales cambiantes. La uniformidad genética solamente aporta debilidad frente a agentes externos.
- Los problemas éticos más destacados en relación con la ingeniería perfectiva son el problema de definir los conceptos de salud y enfermedad, la “pendiente resbaladiza” o temor que produce iniciar un proyecto que pueda escapar a nuestro control, los problemas de justicia y sobre todo problemas técnicos. Si en el futuro se garantizara la seguridad técnica, si la sociedad informada estuviera de acuerdo, si se incorporaran los necesarios criterios de justicia y la dignidad de las personas implicadas fuera respetada, estaríamos dentro de un nuevo escenario en el cual algunos tipos de ingeniería perfectiva podrían ser aceptados.
- Por otra parte, se consideró que si bien es difícil establecer claramente los límites entre lo normal y patológico, más aún es decidir dentro de lo normal qué sería mejor. En principio, lo lógico es ser favorable a cualquier mejora, sea eliminar una enfermedad o mejorar la cantidad y calidad de vida. No puede considerarse éticamente reprochable la búsqueda de una modificación genética que lleve a una mayor longevidad o a una mayor resistencia a las infecciones, etc.
- La Terapia Génica Somática perfectiva presenta los mismos problemas éticos que otras terapias perfectivas no genéticas. Por tanto, la Terapia Génica Somática debe ser considerada como una herramienta en la que si se consiguiese demostrar su utilidad para el tratamiento de determinadas enfermedades, debería cumplir los mismos principios éticos que cualquier otro tratamiento médico.

- Otra cuestión diferente y de difícil valoración es el establecimiento de los límites que determinan la financiación pública de este tipo de terapias.
- Es importante crear una legislación sobre la utilización de datos genéticos y sobre la intimidad genética de las personas, con el fin de evitar uso comercial o discriminatorio de éstos.
- **Organización y formación en el ámbito sanitario**
  - Una importante responsabilidad de los gestores sanitarios en la actualidad es la formación y preparación de profesionales y de personal implicado en este tipo de terapias. La organización de un sistema sanitario que integre la información generada por el diagnóstico genético y los posibles tratamientos que surjan de la terapia génica no puede surgir de forma improvisada y precipitada. La interpretación de las pruebas diagnósticas genéticas es compleja y actualmente existe en los centros de asistencia en general, gran desconocimiento sobre el valor predictivo de estas pruebas en la práctica clínica.
  - En los laboratorios de genética los análisis genéticos se realizan por técnicos cualificados, aunque generalmente sin experiencia clínica en la enfermedad y la información llega a los profesionales clínicos que en ocasiones no conocen la capacidad diagnóstica de la prueba solicitada. Una responsabilidad del sistema es la preparación paulatina de la organización sanitaria, tanto mediante la formación de los actuales profesionales sanitarios de cada especialidad como de los futuros licenciados en las facultades de Medicina. Para ello, sería necesaria la incorporación en los planes de estudios de materias relativas a la Genética Molecular como el genoma humano, el diagnóstico y la terapia génica, no ya como asignatura optativa, tal y como existe en la actualidad, sino como parte básica de la formación universitaria de los futuros facultativos.
  - En cuanto a la organización del sistema sanitario, los Médicos de Familia deberían jugar un papel fundamental como coordinadores en la transmisión de la información entre los miembros de las familias afectadas por posibles problemas genéticos.
  - También las sociedades científicas pueden contribuir en la difusión de esta información entre los especialistas. La Sociedad de Genética Forense lleva a cabo la formación de los forenses en aquellos temas relacionados con la genética y se ocupa de la transmisión de este tipo de información a los jueces. Iniciativas como ésta pueden servir de ejemplo para la difusión de información y formación dentro de cada especialidad.
  - Actualmente no existe en el listado de especialidades médicas una especialidad dedicada a la Genética como tal. La adecuada atención de los pacientes precisa de una visión global de la enfermedad y no solamente el dominio de una parte muy específica de ella. La inclusión de formación específica en genética dentro del proceso formativo de cada especialidad sería más interesante que la creación de una nueva especialidad.
  - Además del problema de transmisión de información en el diagnóstico genético, la utilización del tratamiento mediante manipulación genética debe ser utilizada como una alternativa terapéutica más por los especialistas que atienden al paciente. A través del diagnóstico genético vamos a conocer la etiología genética de algunas enfermedades, pero el hecho de que estas enfermedades estén determinadas genéticamente no implica necesariamente que la Terapia Génica sea el mejor tratamiento a aplicar. Estas terapias tendrán que ser evaluadas y contrastadas con los tratamientos existentes hasta la actualidad mediante estudios que evalúen la efectividad, seguridad, utilidad y costes de cada una de ellas.



## *XIII. Discusión*



### 13. DISCUSIÓN

La Terapia Génica, aunque ha tenido un importante auge en la última década, está todavía en fase experimental. No se dispone todavía de resultados en estudios en fase III, que permitan valorar su situación en la clínica en comparación con las estrategias terapéuticas actuales.

En el tratamiento del cáncer se espera disponer en poco tiempo de resultados en fase III del gen supresor de tumores, p53, ya que hay varios ensayos en fase avanzada. Hay que tener en cuenta que esta estrategia de tratamiento se oferta a personas con enfermedad avanzada y sin otras opciones de tratamiento, por lo que los resultados pueden ser infravalorados.

En el tratamiento de enfermedades monogénicas, aunque al inicio de la terapia génica se esperaba mucho, no se dispone de estrategias de transferencia eficientes y no se ha conseguido curar a ningún paciente. Además, sería preciso iniciar el tratamiento también en niños.

En el caso de las enfermedades infecciosas la mayoría de los estudios son para el tratamiento del VIH.

En las enfermedades cardiovasculares, los resultados obtenidos en los últimos años brindan esperanza de lograr un tratamiento, incluso antes que en otras indicaciones.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos realizados hasta el momento no parece que la terapia génica produzca demasiados efectos adversos, pero es necesario ser cauteloso ya que una respuesta inmunitaria excesiva o imprevista puede producir efectos muy graves.



## *XIV. Conclusiones finales*



## 14. CONCLUSIONES FINALES

Antes de poder considerar la terapia génica como un tratamiento establecido se debe continuar investigando las bases moleculares de las enfermedades y es necesario realizar estudios en fase III donde se compare este tratamiento con terapéuticas cuya seguridad y eficacia estén demostradas.

Es preciso también investigar para lograr sistemas de transferencia seguros, ya que el riesgo de transmisión de infecciones es un obstáculo para la terapia génica.





## *XV. Bibliografía*



## BIBLIOGRAFÍA

1. SMELAND E, PRYDZ H, ORSTAVIK KH, FROLAND S, AAMDAL S, MYKLEBOST O ET AL. *Gene Therapy: status and potential in clinical medicine*. The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) 2000 (SMM-Report 7/2000)
2. FEITO GRANDE L. *El sueño de lo posible. Bioética y terapia génica*. Universidad Pontificia de Comillas, 1999.
3. WILSON JW, 1999, American Society of Gene Therapy Presidential Address. En <http://www.med.upenn.edu/ihgt/info/asgt99.html>
4. Human Gene Therapy Protocols of the National Institutes of Health (NIH). Disponible en <http://www4.od.nih.gov/oba/>
5. Journal of Gene Medicine website. Disponible en <http://www.wiley.co.uk/genmed>.
6. RAM Z, CULVER KW, OSHIRO EM, VIOLA JJ, DEVROOM HL, OTTO E ET AL. *Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells [see comments]*. *Nat Med* 1997 Dec;3(12):1354-61.
7. STERMAN DH, TREAT J, LITZKY LA, AMIN KM, COONROD L, MOLNAR-KIMBER K ET AL. *Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma*. *Hum Gene Ther* 1998;9(7):1083-92.
8. IZQUIERDO M, CORTES ML, MARTIN V, DE FELIPE P, IZQUIERDO JM, PEREZ-HIGUERAS A, PAZ JF, ISLA A, BLAZQUEZ MG. *Gene therapy in brain tumours: implications of the size of glioblastoma on its curability*. *Acta Neurochir.Suppl.(Wien.)* 1997;68:111-7.
9. KLATZMANN D. *Gene therapy for metastatic malignant melanoma: evaluation of tolerance to intratumoral injection of cells producing recombinant retroviruses carrying the herpes simplex virus type 1 thymidine kinase gene, to be followed by ganciclovir administration*. *Hum Gene Ther* 1996 Jan 20;7(2):255-67.
10. KLATZMANN D, CHERIN P, BENSIMON G, BOYER O, COUTELLIER A, CHARLOTTE F ET AL. *A phase I/II dose-escalation study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for metastatic melanoma*. *Study Group on Gene Therapy of Metastatic Melanoma*. *Hum Gene Ther* 1998;9(17):2585-94.
11. KLATZMANN D ET AL. *A phase I/II study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for recurrent glioblastoma*. *Study Group on Gene Therapy for Glioblastoma*. *Hum Gene Ther* 1998;9(17):2595-604.
12. SANDMAIR AM, LOIMAS S, PURANEN P, IMMONEN A, KOSSILA M, PURANEN M ET AL. *Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses*. *Hum Gene Ther* 2000 Nov 1;11(16):2197-205.
13. HERMAN JR, ADLER HL, AGUILAR-CORDOVA E, ROJAS-MARTINEZ A, WOO S, TIMME TL ET AL. *In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial*. *Hum Gene Ther* 1999 May 1;10(7):1239-49.
14. HABIB NA, DING SF, EL-MASRY R, MITRY RR, HONDA K, MICHAIL NE, ET AL. *Preliminary report: the short-term effects of direct p53 DNA injection in primary hepatocellular carcinomas*. *Cancer Detect.Prev.* 1996;20(2):103-7.
15. CLAYMAN GL, EL-NAGGAR AK, LIPPMAN SM, HENDERSON YC, FREDERICK M, MERRITT JA, ET AL. *Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma*. *J.Clin Oncol* 1998;16(6):2221-32.

16. ROTH JA, NGUYEN D, LAWRENCE DD, KEMP BL, CARRASCO CH, FERSON DZ ET AL. *Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer [see comments]*. Nat Med 1996;2(9):985-91.
17. ROTH JA, SWISHER SG, MERRIT JA, LAWRENCE DD, KEMP BL, CARRASCO CH ET AL. Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 gene replacement. Semin Oncol 1998;25(3 Suppl 8):33-7.
18. SWISHER SG, ROTH JA, NEMUNAITIS J, LAWRENCE DD, KEMP BL, CARRASCO CH ET AL. *Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst 1999;91(9):763-71.
19. SCHULER M, HERRMANN R, DE GREVE JL, STEWART AK, GATZEMEIER U, STEWART DJ ET AL. *Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study*. J Clin Oncol 2001 Mar 15;19(6):1750-8.
20. YVER A, DREILING LK, MOHANTY S, MERRITT J, PROKSCH S, SHU C. *Tolerance and Safety of RPR/INGN 201, an Adeno-Viral Vector Containing a p53 Gene, Administered Intratumorally in 309 Patients with Advanced Cancer Enrolled in Phase I and II Studies World-Wide*. ASCO 2000.
21. TAIT DL, OBERMILLER PS, REDLIN-FRAZIER S, JENSEN RA, WELCSH P, DANN J, KING MC, JOHNSON DH, HOLT JT. *A phase I trial of retroviral BRCA1sv gene therapy in ovarian cancer*. Clin Cancer Res 1997;3(11):1959-68.
22. TAIT DL, OBERMILLER PS, HATMAKER AR, REDLIN-FRAZIER S, HOLT JT. *Ovarian cancer BRCA1 gene therapy: Phase I and II trial differences in immune response and vector stability*. Clin Cancer Res 1999 Jul;5(7):1708-14.
23. ROCHLITZ CF, JANTSCHKEFF P, BONGARTZ G, DIETRICH PY, QUIQUEREZ AL, SCHATZ C, ET AL. *Gene therapy with cytokine-transfected xenogeneic cells in metastatic tumors*. Adv.Exp Med Biol 1998;451:531-7.
24. BOWMAN L, GROSSMANN M, RILL D, BROWN M, ZHONG WY, ALEXANDER B, ET AL. *IL-2 adenovector- transduced autologous tumor cells induce antitumor immune responses in patients with neuroblastoma*. Blood 1998;92(6):1941-9.
25. GALANIS E, HERSH EM, STOPECK AT, GONZALEZ R, BURCH P, SPIER C ET AL. *Immunotherapy of Advanced Malignancy by Direct Gene Transfer of an Interleukin-2 DNA/DMRIE/DOPE Lipid Complex: Phase I/II Experience*. J Clin Oncol 1999;17(10):3313-23.
26. BELLI F, MASCHERONI L, GALLINO G, LENISA L, ARIENTI F, MELANI C ET AL. *Active immunization of metastatic melanoma patients with IL-2 or IL-4 gene transfected, allogeneic melanoma cells*. Adv.Exp Med Biol 1998;451:543-5.
27. BELLI F, ARIENTI F, SULE-SUSO J, CLEMENTE C, MASCHERONI L, CATTELAN A ET AL. *Active immunization of metastatic melanoma patients with interleukin-2 transduced allogeneic melanoma cells: evaluation of efficacy and tolerability* [published erratum appears in Cancer Immunol Immunother 1997 Oct;45(2):119]. Cancer Immunol Immunother 1997;44(4):197-203.
28. MACKENSEN A, VEELKEN H, LAHN M, WITTNEBEL S, BECKER D, KOHLER G ET AL. *Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by immunization with autologous tumor cells and interleukin-2 gene transfected fibroblasts*. J Mol Med 1997;75(4):290-6.
29. MERTELSMANN R, LINDEMANN A, BOEHM T, BRENNSCHEIDT U, FRANKE B, KULMBURG P ET AL. *Pilot study for the evaluation of T-cell-mediated tumor immunotherapy by cytokine gene transfer in patients with malignant tumors*. J Mol Med 1995;73(4):205-6.
30. VEELKEN H, MACKENSEN A, LAHN M, KOHLER G, BECKER D, FRANKE B ET AL. *A phase-I clinical study of autologous tumor cells plus*

- interleukin-2 gene-transfected allogeneic fibroblasts as a vaccine in patients with cancer.* Int J Cancer 1997;70(3):269-77
31. ROBINSON BW, MUKHERJEE SA, DAVIDSON A, MOREY S, MUSK AW, RAMSHAW I ET AL. *Cytokine gene therapy or infusion as treatment for solid human cancer.* J Immunother 1998;21(3):211-7.
  32. TURSZ T, CESNE AL, BALDEYROU P, GAUTIER E, OPOLON P, SCHATZ C ET AL. *Phase I study of a recombinant adenovirus-mediated gene transfer in lung cancer patients.* J Natl Cancer Inst 1996;88(24):1857-63.
  33. BOWMAN LC, GROSSMANN M, RILL D, BROWN M, ZHONG WY, ALEXANDER B ET AL. *Interleukin-2 gene-modified allogeneic tumor cells for treatment of relapsed neuroblastoma.* Hum Gene Ther 1998;9(9):1303-11.
  34. STINGL G, BROCKER EB, MERTELSMANN R, WOLFF K, SCHREIBER S, KAMPGEN E ET AL. *Phase I study to the immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a cancer vaccine consisting of autologous cancer cells transfected with the human IL-2 gene.* Hum Gene Ther 1996 Mar 1;7(4):551-63.
  35. SCHREIBER S, KAMPGEN E, WAGNER E, PIRKHAMMER D, TRCKA J, KORSCHAN H ET AL. *Immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a vaccine consisting of autologous interleukin 2-transfected cancer cells: outcome of a phase I study.* Hum Gene Ther 1999 Apr 10;10(6):983-93.
  36. OSANTO S, SCHIPHORST PP, WEIJL NI, DIJKSTRA N, VAN WEES A, BROUWENSTEIN N ET AL. *Vaccination of melanoma patients with an allogeneic, genetically modified interleukin 2-producing melanoma cell line.* Hum Gene Ther 2000 Mar 20;11(5):739-50.
  37. STEWART AK, LASSAM NJ, GRAHAM FL, GAULDIE J, ADDISON CL, BAILEY DJ ET AL. *A phase I study of adenovirus mediated gene transfer of interleukin 2 cDNA into metastatic breast cancer or melanoma.* Hum Gene Ther 1997;8(11):1403-14.
  38. STEWART AK, LASSAM NJ, QUIRT IC, BAILEY DJ, ROTSTEIN LE, KRAJDEN M ET AL. *Adenovector-mediated gene delivery of interleukin-2 in metastatic breast cancer and melanoma: results of a phase I clinical trial.* Gene Ther 1999 Mar;6(3):350-63.
  39. TRUDEL S, LI Z, DODGSON C, NANJI S, WAN Y, VORALIA M ET AL. *Adenovector engineered interleukin-2 expressing autologous plasma cell vaccination after high-dose chemotherapy for multiple myeloma – a phase I study.* Leukemia 2001 May;15(5):846-54.
  40. BELLI F, MASCHERONI L, GALLINO G, LENISA L, ARIENTI F, MELANI C ET AL. *Active immunization of metastatic melanoma patients with IL-2 or IL-4 gene transfected, allogeneic melanoma cells.* Adv Exp Med Biol 1998;451:543-5.
  41. ARIENTI F, BELLI F, NAPOLITANO F, SULÉ-SUSO J, MAZZOCCHI A, GALLINO GF ET AL. *Vaccination of melanoma patients with interleukin 4 gene-transduced allogeneic melanoma cells.* Hum Gene Ther 1999 Dec 10;10(18):2907-16. Erratum in: Hum Gene Ther 2000 Apr 10;11(6):981. Sanantonio C [corrected to Santantonio C]
  42. MACKIEWICZ A, GORNY A, LACIAK M, MALICKI J, MURAWA P, NOWAK J ET AL. *Gene therapy of human melanoma. Immunization of patients with autologous tumor cells admixed with allogeneic melanoma cells secreting interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor.* Hum Gene Ther 1995 Jun;6(6):805-11.
  43. SCHADENDORF D, CZARNETZKI BM, WITIG B. *Interleukin-7, interleukin-12, and GM-CSF gene transfer in patients with metastatic melanoma.* J Mol Med 1995;73(9):473-7.
  44. MOLLER P, SUN Y, DORBIC T, ALIJAGIC S, MAKKI A, JURGOVSKY K ET AL. *Vaccination with IL-7 gene-modified autologous melanoma cells can enhance the anti-melanoma cells can enhance the anti-melanoma lytic activity in peripheral blood of patients with a good*

- clinical performance status: a clinical phase I study.* Br J Cancer 1998;77(11):1907-16.
45. SUN Y, JURGOVSKY K, MOLLER P, ALIJAGIC S, DORBIC T, GEORGIEVA J ET AL. *Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and a first clinical phase I study.* Gene Ther 1998;5(4):481-90.
  46. ATKINS MB, ROBERTSON MJ, GORDON M, LOTZE MT, DECOSTE M, DUBOIS JS ET AL. *Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies.* Clin Cancer Res 1997;3(3):409-17.
  47. LOTZE MT, ZITVOGEL L, CAMPBELL R, ROBBINS PD, ELDER E, HALUSZCZAK C ET AL. *Cytokine gene therapy of cancer using interleukin-12: murine and clinical trials.* Ann.N.Y.Acad.Sci. 1996;795:440-54.
  48. SEIGLER HF, DARROW TL, ABDEL-WAHAB Z, GANGAVALLI R, BARBER J. *A phase I trial of human gamma interferon transduced autologous tumor cells in patients with disseminated malignant melanoma.* Hum Gene Ther. 1994 Jun;5(6):761-77.
  49. NEMUNAITIS J, FONG T, BURROWS F, BRUCE J, PETERS G, OGNOSKIE N ET AL. *Phase I trial of interferon gamma retroviral vector administered intratumorally with multiple courses in patients with metastatic melanoma .* Hum Gene Ther 1999;10(8):1289-98.
  50. NEMUNAITIS J, FONG T, ROBBINS JM, EDELMAN G, EDWARDS W, PAULSON RS ET AL. *Phase I trial of interferon-gamma (IFN-gamma) retroviral vector administered intratumorally to patients with metastatic melanoma.* Cancer Gene Ther 1999;6(4):322-30.
  51. SIMONS JW, JAFFEE EM, WEBER CE, LEVITSKY HI, NELSON WG, CARDUCCI MA ET AL. *Bioactivity of autologous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by ex vivo granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transfer.* Cancer Res 1997 Apr 15;57(8):1537-46.
  52. SOIFFER R, LYNCH T, MIHM M, JUNG K, RHUDA C, SCHMOLLINGER JC ET AL. *Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma.* Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(22):13141-6.
  53. O'ROURKE MG, SCHMIDT CW, O'ROURKE TR, ELLEM KA. *Immunotherapy, including gene therapy, for metastatic melanoma.* Aust N Z J Surg 1997;67(12):834-41.
  54. NABEL GJ, NABEL EJ, YANG ZY, FOX BA, PLAUTZ GE, GAO X ET AL. *Direct gene transfer with DNA-liposome complexes in melanoma: expression, biologic activity, and lack of toxicity in humans.* Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 1993 Dec 1;90(23):11307-11.
  55. NABEL EG, YANG Z, MULLER D, CHANG AE, GAO X, HUANG L ET AL. *Safety and toxicity of catheter gene delivery to the pulmonary vasculature in a patient with metastatic melanoma.* Hum Gene Ther 1994;5(9):1089-94.
  56. NABEL GJ, GORDON D, BISHOP DK, NICKOLOFF BJ, YANG ZY, ARUGA A ET AL. *Immune response in human melanoma after transfer of an allogeneic class I major histocompatibility complex gene with DNA-liposome complexes.* Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(26):15388-93.
  57. RUBIN J, CHARBONEAU JW, READING C, KOVACH JS. *Phase I study of immunotherapy of hepatic metastases of colorectal carcinoma by direct gene transfer.* Hum.Gene Ther. 1994;5(11):1385-99.
  58. RUBIN J, GALANIS E, PITOT HC, RICHARDSON RL, BURCH PA. CHARBONEAU JW ET AL. *Phase I study of immunotherapy of hepatic metastases of colorectal carcinoma by direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen, HLA-B7.* Gene Ther 1997;4(5):419-25.

59. STOPECK AT, HERSH EM, AKPORIAYE ET, HARRIS DT, GROGAN T, UNGER E ET AL. *Phase I study of direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen, HLA-B7, in patients with metastatic melanoma.* J Clin Oncol 1997 Jan;15(1):341-9.
60. HERSH EM, AKPORIAYE E, HARRIS D, STOPECK AT, UNGER EC, WARNEKE J ET AL. *Phase study of immunotherapy of malignant melanoma by direct gene transfer.* Hum Gene Ther 1994 Nov;5(11):1371-84.
61. GLEICH LL, GLUCKMAN JL, ARMSTRONG S, BIDDINGER PW, MILLER MA, BALAKRISHNAN K, ET AL. *Alloantigen gene therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase-I trial.* Arch.Otolaryngol.Head.Neck Surg. 1998 Oct;124(10):1097-104.
62. HUI KM, ANG PT, HUANG L, TAY SK. *Phase I study of immunotherapy of cutaneous metastases of human carcinoma using allogeneic and xenogeneic MHC DNA-liposome complexes.* Gene Ther. 1997;4(8):783-90.
63. ROSENBERG SA, ZHAI Y, YANG JC, SCHWARTZENTRUBER DJ, HWU P, MARINCOLA FM ET AL. *Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens.* J Natl Cancer Inst 1998;90(24):1894-900.
64. SCHWARTZENTRUBER DJ, HWU P, MARINCOLA FM, TOPALIAN SL, RESTIFO NP, SEIPP CA, EINHORN JH, ET AL. *Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens.* J.Natl.Cancer Inst 1998;90(24):1894-900.
65. SANDA MG, ET AL. *Recombinant vaccinia-PSA (PROSTVAC) can induce a prostate-specific immune response in androgen-modulated human prostate cancer.* Urology 1999;53(2):260-6.
66. MCANENY D, RYAN CA, BEAZLEY RM, KAUFMAN HL. *Results of a phase I trial of a recombinant vaccinia virus that expresses carcinoembryonic antigen in patients with advanced colorectal cancer.* Ann Surg Oncol 1996;3(5):495-500.
67. BORYSIEWICZ LK, FIANDER A, NIMAKO M, MAN S, WILKINSON GW, WESTMORELAND D ET AL. *A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer [see comments].* Lancet 1996;347(9014):1523-7.
68. TSANG KY, ZAREMBA S, NIERODA CA, ZHU MZ, HAMILTON JM, SCHLOM J. *Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoembryonic antigen epitopes from patients immunized with recombinant vaccinia-CEA vaccine [see comments].* J Natl Cancer Inst 1995;87(13):982-90.
69. HESDORFFER C, ANTMAN K, BANK A, FETELL M, MEARS G, BEGG M. *Human MDR gene transfer in patients with advanced cancer.* Hum Gene Ther 1994 Sep;5(9):1151-60.
70. HESDORFFER C, BANK A. *Transduction and expression of the MDR gene in CD34+ cells from marrow and peripheral blood.* Hematol Cell Ther 1996;38(2):210.
71. HERDORFFER C, AYELLO J, WARD M, KAUBISCH A, VAHDAT L, BALMACEDA C ET AL. *Phase I trial of retroviral-mediated transfer of the human MDR1 gene as marrow chemoprotection in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation.* J Clin Oncol 1998 Jan;16(1):165-72.
72. HANANIA EG, GILES RE, KAVANAGH J, FU SQ, ELLERSON D, ZU Z ET AL. *Results of MDR-1 vector modification trial indicate that granulocyte/macrophage colony-forming unit cells do not contribute to posttransplant hematopoietic recovery following intensive systemic therapy [published erratum appears in Proc Natl Acad Sci U S A 1997 May*

- 13;94(10):5495]. Proc Natl Acad Sci U.S.A 1996;93(26):15346-51.
73. DEVEREUX S, CORNEY C, MACDONALD C, WATTS M, SULLIVAN A, GOLDSTONE AH ET AL. *Feasibility of multidrug resistance (MDR-1) gene transfer in patients undergoing high-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma*. Gene Ther 1998 Mar;5(3):403-8.
  74. BOUCHER RC, KNOWLES MR, JOHNSON LG, OLSEN JC, PICKLES R, WILSON JM ET AL. *Gene therapy for cystic fibrosis using E1-deleted adenovirus: a phase I trial in the nasal cavity*. The University of North Carolina at Chapel Hill. Hum Gene Ther 1994 May;5(5):615-39.
  75. KNOWLES MR, HOHNEKER KW, ZHOU Z, OLSEN JC, NOAH TL, HU PC ET AL. *A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis* [see comments]. N Engl J Med 1995;333(13):823-31.
  76. CRYSTAL RG, MCELVANNEY NG, ROSENFELD MA, CHU CS, MASTRANGELI A, HAY JG ET AL. *Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis* [see comments]. Nat Genet 1994 Sep;8(1):42-51.
  77. ZABNER J, CHENG SH, MEEKER D, LAUNSPACH J, BALFOUR R, PERRICONE MA ET AL. *Comparison of DNA-lipid complexes and DNA alone for gene transfer to cystic fibrosis airway epithelia in vivo*. J.Clin.Invest. 1997 Sep 15;100(6):1529-37.
  78. WHITEWAY AJ; PRENTICE HG, ANDERSON RJ. *Response to "Polarity influences the efficiency of recombinant adenoassociated virus infection in differentiated airway epithelia*. Hum Gene Ther 1999 Jun 10;10(9):1553-7.
  79. BELLON G, MICHEL-CALEMARD L, THOUVENOT D, JAGNEAUX V, POITEVIN F, MALCUS C ET AL. *Aerosol administration of a recombinant adenovirus expressing CFTR to cystic fibrosis patients: a phase I clinical trial*. Hum.Gene Ther 1997 Jan 1;8(1):15-25.
  80. CAPLEN NJ, ALTON EW, MIDDLETON PG, DORIN JR, STEVENSON BJ, GAO X ET AL. *Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis* [see comments] [published erratum appears in Nat Med 1995 Mar;1(3):272]. Nat Med 1995 Jan;1(1):39-46.
  81. GILL DR, SOUTHERN KW, MOFFORD KA, SEDDON T, HUANG L, SORGI F ET AL. *A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis*. Gene Ther. 1997;4(3):199-209.
  82. CHADWICK SL, KINGSTON HD, STERN M, COOK RM, O'CONNOR BJ, LUKASSON M ET AL. *Safety of a single aerosol administration of escalating doses of the cationic lipid GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000 formulation to the lungs of normal volunteers* [published erratum appears in Gene Ther 1998 Apr;5(4):569]. Gene Ther 1997;4(9):937-42.
  83. PORTEOUS DJ, DORIN JR, MCLACHLAN G, DAVIDSON-SMITH H, DAVIDSON H, STEVENSON BJ ET AL. *Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis*. Gene Ther 1997 Mar;4(3):210-8.
  84. KNOWLES MR, NOONE PG, HOHNEKER K, JOHNSON LG, BOUCHER RC, EFTHIMIOU J ET AL. *AI double-blind, placebo controlled, dose ranging study to evaluate the safety and biological efficacy of the lipid-DNA complex GR213487B in the nasal epithelium of Adult Patients with Cystic Fibrosis*. Hum Gene Ther 1998 Jan 20;9(2):249-69.
  85. NOONE PG, HOHNEKER KW, ZHOU Z, JOHNSON LG, FOY C, GIPSON C ET AL. *Safety and biological efficacy of a lipid-CFTR complex for gene transfer in the nasal epithelium of adult patients with cystic fibrosis*. Mol Ther 2000 Jan;1(1):105-14.
  86. HAY JG, MCELVANNEY NG, HERENA J, CRYSTAL RG. *Modification of nasal epithelial*



- potential differences of individuals with cystic fibrosis consequent to local administration of a normal CFTR cDNA adenovirus gene transfer vector.* Hum Gene Ther 1995;6(11):1487-96.
87. ZABNER J, COUTURE LA, GREGORY RJ, GRAHAM SM, SMITH AE, WELSH MJ. *Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis.* Cell 1993;75(2):207-16.
  88. DUNBAR C, KOHN D. *Retroviral mediated transfer of the cDNA for human glucocerebrosidase into hematopoietic stem cells of patients with Gaucher disease. A phase I study.* Hum.Gene Ther. 1996;7(2):231-53.
  89. DUNBAR CE, KOHN DB, SCHIFFMANN R, BARTON NW, NOLTA JA, ESPLIN JA ET AL. *Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation.* [In Process Citation]. Hum Gene Ther 1998;9(17):2629-40.
  90. GROSSMAN M, RADER DJ, MULLER DW, KOLANSKY DM, KOZARSKY K, CLARK BJ ET AL. *A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia* [see comments]. Nat Med 1995;1(11):1148-54.
  91. RAPER SE, GROSSMAN M, RADER DJ, THOENE JG, CLARK BJ, KOLANSKY DM ET AL. *Safety and feasibility of liver-directed ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia* [see comments]. Ann Surg 1996 Feb;223(2):116-26.
  92. WILSON JM, GROSSMAN M, RAPER SE, BAKER JR JR, NEWTON RS, THOENE JG. *Ex vivo gene therapy of familial hypercholesterolemia.* Hum Gene Ther 1992 Apr;3(2):179-222.
  93. ROTH DA, TAWA NE JR, O'BRIEN JM, TRECO DA, SELDEN RF. *Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A.* N Eng J Med 2001 Jun 7;344(23):1735-42.
  94. HSUEH JL. *Clinical protocol of human gene transfer for hemophilia B.* Hum.Gene Ther. 1992 Oct;3(5):543-52.
  95. QIU X, LU D, ZHOU J, WANG J, YANG J, MENG P, HSUEH JL. *Implantation of autologous skin fibroblast genetically modified to secrete clotting factor IX partially corrects the hemorrhagic tendencies in two hemophilia B patients.* Chin Med J (Engl) 1996 Nov;109(11):832-9.
  96. BRIGHAM KL, LANE KB, MEYRICK B, STECENKO AA, STRACK S, CANNON DR ET AL. *Transfection of nasal mucosa with a normal alpha1-antitrypsin gene in alpha1-antitrypsin-deficient subjects: comparison with protein therapy.* Hum Gene Ther 2000 May 1;11(7):1023-32.
  97. BORDIGNON C, MAVILIO F, FERRARI G, SERVIDA P, UGAZIO AG, NOTARANGELO LD ET AL. *Transfer of the ADA gene into bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes for the treatment of patients affected by ADA-deficient SCID.* Hum Gene Ther 1993;4(4):513-20.
  98. BORDIGNON C, NOTARANGELO LD, NOBILI N, FERRARI G, CASAROTI G, PANINA P ET AL. *Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients.* Science 1995;270(5235):470-5.
  99. ONODERA M, ARIGA T, KAWAMURA N, KOBAYASHI I, OHTSU M, YAMADA M ET AL. *Successful peripheral T-lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency.* Blood 1998;91(1):30-6.
  100. HOOGERBRUGGE PM, VOSSEN JM, BEUSECHEM VW, VALERIO D. *Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase (ADA) deficiency by autologous transplantation of genetically modified bone marrow cells.* Hum Gene Ther 1992 Oct;3(5):553-8.

- 101.** HOOGERBRUGGE PM, VAN BEUSECHEM VW, FISCHER A, DEBREE M, LE DEIST F, PERIGNON JL ET AL. *Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency.* Gene Ther 1996;3(2):179-83.
- 102.** KOHN DB, WEINBERG KI, NOLTA JA, HEISS LN, LENARSKY C, CROOKS GM ET AL. *Engraftment of gene-modified umbilical cord blood cells in neonates with adenosine deaminase deficiency.* Nat.Med. 1995;1(10):1017-23.
- 103.** *The ADA human gene therapy clinical protocol.* Hum.Gene Ther. 1990;1(3):327-62.
- 104.** BLAESE RM, CULVER KW, MILLER AD, CARTER CS, FLEISHER T, CLERICI M ET AL. *T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years.* Science 1995;270(5235):475-80.
- 105.** DUNBAR C, CHANG L, MULLEN C, RAMSEY WJ, CARTER C, KOHN D ET AL. *Treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) due to adenosine deaminase deficiency with autologous lymphocytes transduced with a human ADA gene.* Hum Gene Ther 1999 Feb 10;10(3):477-88.
- 106.** KOHN DB, HERSHFIELD MS, CARONARO D, SHIGEOKA A, BROOKS J, SMOGORZEWSKA EM ET AL. *T lymphocytes with a normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood CD34+ cells in ADA-deficient SCID neonates.* Nat Med 1998 Jul;4(7):775-80.
- 107.** CAVAZZANA-CALVO M, HACEIN-BEY S, DE SAINT BASILE G, GROSS F, YVON E, NUSBAUM P ET AL. *Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease.* Science 2000 Apr 28;288(5466):669-72.
- 108.** MALECH HL, MAPLES PB, WHITING-THEOBALD N, LINTON GF, SEKHSARIA S ET AL. *Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease.* Proc Natl Acad Sci U S A 1997 Oct 28;94(22):12133-8.
- 109.** ZHANG R, YAN J, SHAHINIAN H, AMIN G, LU Z, LIU T ET AL. *Pharmacokinetics of an anti-human immunodeficiency virus antisense oligodeoxynucleotide phosphorothioate (GEM 91) in HIV-infected subjects.* Clin Pharmacol Ther 1995;58(1):44-53.
- 110.** RIDDELL SR, ELLIOTT M, LEWINSOHN DA, GILBERT MJ, WILSON L, MANLEY SA ET AL. *T-cell mediated rejection of gene-modified HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-infected patients.* Nat Med 1996 Feb;2(2):216-23.
- 111.** MACGREGOR RR, BOYER JD, UGEN KE, LACY KE, GLUCKMAN SJ, BAGARAZZI ML ET AL. *First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response.* J Infect Dis 1998;178(1):92-100.
- 112.** UGEN KE, NYLAND SB, BOYER JD, VIDAL C, LERA L, RASHEID S ET AL. *DNA vaccination with HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans.* Vaccine 1998;16(19):1818-21.
- 113.** ROSENGART TK, LEE LY, PATEL SR, SANBORN TA, PARIKH M, BERGMAN GW ET AL. *Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF 121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease.* Circulation 1999;100(5):468-74.
- 114.** ROSENGART TK, LEE LY, PATEL SR, KLIGFIELD PD, OKIN PM, HACKETT NR ET AL. *Six-month assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy for the treatment of coronary artery disease using direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing the VEGF 121 cDNA [In Process Citation].* Ann Surg 1999;230(4):466-70.
- 115.** LOSORDO DW, VALE PR, SYMES JF, DUNNINGTON CH, ESAKOF DD, MAYSKY M ET AL. *Gene therapy for myocardial angiogenesis:initial trial results with direct*

- myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia.* *Circulation* 1998;98(25):2800-4.
116. LAITINEN M, MAKINEN K, MANNINEN H, MATSI P, KOSSILA M, AGRAWAL RS ET AL. *Adenovirus-mediated gene transfer to lower limb artery of patients with chronic critical leg ischemia.* *Hum Gene Ther* 1998;9(10):1481-6.
  117. LAITINEN M, HARTIKAINEN J, HILTUNEN MO, ERANEN J, KIVINIEMI M, NARVANEN O ET AL. *Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty.* *Hum Gene Ther* 2000 Jan 20;11(2):263-70.
  118. ISNER JM, WALSH K, SYMES J, PIECZEK A, TAKESHITA S, LOWRY J ET AL. *Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease.* *Hum Gene Ther* 1996 May 20;7(8):959-88.
  119. ISNER JM, PIECZEK A, SCHAINFELD R, BLAIR R, HALEY L, ASAHARA T ET AL. *Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb [see comments].* *Lancet* 1996;348(9024):370-4.
  120. ISNER JM, BAUMGARTNER I, RAUTH G, SCHAINFELD R, BLAIR R, MANOR O ET AL. *Treatment of tromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results.* *J Vasc Surg* 1998;28(6):964-73.
  121. ISNER JM, WALSH K, ROSENFELD K, SCHAINFELD R, ASAHARA T, HOGAN K ET AL. *Arterial gene therapy for restenosis.* *Hum Gene Ther* 1996 May 20;7(8):989-1011
  122. AEBISCHER P, POCHON NA, HEYD B, DEGLON N, JOSEPH JM, ZURN AD ET AL. *Gene therapy for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using a polymer encapsulated xenogenic cell line engineered to secrete hCNTF.* *Hum Gene Ther* 1996 May 1;7(7):851-60.
  123. AEBISCHER P, SCHLUEP M, DEGLON N, JOSEPH JM, HIRT L, HEYD B ET AL. *Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients [published erratum appears in Nat Med 1996 Sep;2(9):1041].* *Nat Med* 1996 Jun;2(6):696-9.
  124. IZQUIERDO M, CORTES ML, MARTIN V, DE FELIPE P, IZQUIERDO JM, PEREZ-HIGUERAS A, PAZ JF, ISLA A, BLAZQUEZ MG. *Gene therapy in brain tumours: implications of the size of glioblastoma on its curability.* *Acta Neurochir.Suppl.(Wien.)* 1997;68:111-7.
  125. JARRAD GOODWIN W, ESSER D, CLAYMAN GL, NEMUNAITIS J, YVER A, DREILING LK. *Randomized Phase II Study of Intratumoral Injection of Two Dosing Schedules Using a Replication-Deficient Adenovirus Carrying the P53 Gene (AD5CMV-P53) in Patients with Recurrent/Refractory Head and Neck Cancer.* ASCO 1999.
  126. CONSTELA-FIGUEIRAS M, BETTICHER DC, DEL CAMPO JM, HITT R, ROCHLITZ C, DHONDT V ET AL. *A Phase II Trial of AD5CMV-P53 as a Single Agent in Recurrent/Refractory Head and Neck Cancer Examining Vector Biodistribution and Horizontal Transmission Under Normal Life Conditions.* ASCO 1999.
  127. *Somatic Gene Therapy: Striking to the roots of disease.* Swiss Science Council TA 32A/1999.
  128. *Human Genetics: Choice and Responsibility.* British Medical Association. Oxford University Press 1998.
  129. *Gene Therapy.* Health Council of the Netherlands: Committee on Gene Therapy. Minister of Health, Welfare and Sport. No. 1997/12E, 4 June 1997.
  130. *La Therapie Génique, un enjeu médical pour le XXI<sup>e</sup> siècle. AFM (Association française contre les myopathies)- Mai 1998.*
  131. BATSHAW ML, WILSON JM, RAPER S, YUDKOFF M, ROBINSON MB. *Recombinant*

*adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD).* Hum Gene Ther 1999 Sep 20;10(14):2419-37.

- 132.** RAPER SE, WILSON JM, YUDKOFF M, ROBINSON MB, YE X, BATSHAW ML. *Developing adenoviral-mediated in vivo gene therapy for ornithine transcarbamylase deficiency.* J Inher Metab Dis 21 (Suppl 1) (1998) 119-37.

*XVI. Tablas de síntesis de la  
evidencia*



# CÁNCER (1 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Nemunaitis J, Holmlund JT, Kraynak M, Richards D, Bruce J, Ognoskie N et al. Phase I Evaluation of ISIS 3521, an Antisense Oligodeoxynucleotide to Protein Kinase C-Alpha, in Patients With Advanced Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17(11):3586-95.	Investigador principal: Nemunaitis J, Texas Oncology, Dallas, USA. Título/Objetivo: To determine the maximum-tolerated dose and pharmacologic behaviour of ISIS 3521, an antisense phosphorothioate oligonucleotide to protein kinase C-alpha.	I	Cáncer avanzado	Antisentido	Gen: Antisense Oligodeoxynucleotide to Protein Kinase C-Alpha. Vector: Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: Ruta o vía: Célula diana: Nº de pacientes: 36 Fecha: los resultados se publicaron en 1999.			Efectos adversos: Toxicidad leve relacionada con el fármaco (nauseas, vómitos, escalofríos y fatiga). Toxicidad hematológica limitada (trombocitopenia moderada en unos pocos pacientes). Efecto: Se observó actividad clínica. En 2 pacientes con linfoma no Hodgkin se consiguió remisión completa (CR)
Hesdorffer C, Antman K, Bank A, Felell M, Mears G, Begg M. Human MDR gene transfer in patients with advanced cancer. <i>Hum Gene Ther</i> 1994 Sep;5(9):1151-60. (69)	Investigador principal: Hesdorffer C, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York. Título/Objetivo: Human MDR Gene Transfer in Patients with Advanced Cancer.	I	Cáncer de ovario: Tumores cerebrales.	Protección de células normales	Gen: Multi-Drug Resistance-1 (MDR-1) cDNA. Vector: Retrovirus. Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In Vitro Ruta o vía: Trasplante de médula ósea. Célula diana: Células CD34+ autólogas de médula ósea, Nº de pacientes: 7 Fecha: Inicio 09-93, Abierto.	51-(1993-06)	124	Efectos adversos: NR. Efecto: Solo 2/5 presentaron transducción de MDR a nivel bajo 3-10 semanas después del trasplante.
Hermania EG, Giles RE, Kavanagh J, Fu SQ, Ellerson D, Zu Z et al. Results of MDR-1 vector modification trial indicate that granulocyte/macrophage colony-forming unit cells do not contribute to posttransplant hematopoietic recovery following intensive systemic therapy [published erratum appears in <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1997 May 13;94(10):5495]. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996;93(26):15346-51. (72)	Investigador principal: Deisseroth A, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Título/Objetivo: Use of a Safety-Modified Retrovirus to Introduce Chemotherapy Resistance Sequences into Normal Hematopoietic Cells for Chemoprotection During the Therapy of Breast Cancer: A Pilot Trial.	I	Cáncer de mama, cáncer de ovario.	Protección de células normales	Gen: Multi-Drug Resistance-1 (MDR-1) cDNA. Vector: Retrovirus. Cointervención: Paclitaxel (Taxol), In vivo/in vitro: In Vitro, Ruta o vía: intravenosa, Célula diana: Células CD34+ autólogas de sangre periférica, Nº de pacientes: 20 (10 con cáncer de mama y 10 con cáncer de ovario) Fecha: Inicio 07-94, Abierto.	77-(1994-06)	58	Efectos adversos: Un paciente desarrolló fiebre, que se resolvió en 24 horas. Efecto: 0/10 positivos para el vector? MDR-1 posttrasplante empleando el método de suspensión. 5/8 positivos para el vector? MDR-1 posttrasplante empleando el método de factor de crecimiento estromal. No se consiguió eficiencia en la transferencia.

# CÁNCER (2 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Devereux S, Corney C, Macdonald C, Watts M, Sullivan A, Goldstone AH et al. Feasibility of multidrug resistance (MDR-1) gene transfer in patients undergoing high-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma. <i>Gene Ther</i> 1998 Mar;5(3):403-8. (73)	Investigador principal: Devereux S, Univ. College London Medical School, London, UK.  Titulo/Objetivo: Transfer of the Human Multi-drug Resistance Gene into the Haemopoietic Cells of Patients Undergoing High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Malignant Lymphoma.	I II	Linfoma	Protección de células normales	Gen: Multi-Drug Resistance-1 (MDR-1) cDNA. Vector: Retrovirus, Cointervención: Quimioterapia a altas dosis. In vivo/in vitro: In Vitro. Ruta o vía: Trasplante de médula ósea, Celula diana: CD34+PBC. Nº de pacientes: 3, Fecha: Inicio 10-95, Cerrado 07-96.		59	Efectos adversos: NR, Efecto: No evidencia de transferencia "in vivo", aunque en 3/3 el preimplante fue positivo.
Tait DL, Obermiller PS, Redlin-Frazier S, Jensen RA, Welcsh P, Dann J, King MC, Johnson DH, Holt JT. A phase I trial of retroviral BRCA1sv gene therapy in ovarian cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 1997;3(1):1959-68. (21)	Investigador principal: Holt JT, Clinical Research Center at Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee: USA.  Titulo/Objetivo: Ovarian Cancer Gene Ther apy with BRCA-1.	I II	Cáncer de ovario, Cáncer de próstata y cáncer de mama.	Gene Addition	Gen: BRCA-1 Vector: Retrovirus Cointervención: Ninguna In vivo/in vitro: In Vivo Ruta o vía: Administración intraperitoneal (guiada por ultrasonidos) Celula diana: Células tumorales autólogas, Fecha: Inicio 03-96, Abierto.	149-(1993-06)	131	Efectos adversos: En 3/12 peritonitis. Efecto: Transferencia genética en todos. Presencia de vector en 8/12 Anticuerpos en 3/11. 5-10% de células transducidas. Efecto clínico: En 3 pacientes reducción del tumor. En 3 pacientes estabilización de la enfermedad. COMPLETAR
Tait DL, Obermiller PS, Halmaker AR, Redlin-Frazier S, Holt JT. Ovarian cancer BRCA1 gene therapy: Phase I and II trial differences in immune response and vector stability. <i>Clin Cancer Res</i> 1999 Jul;5(7):1708-14. (22)	Investigador principal: Habib NA, Hammersmith Hospital, London, UK;  Titulo/Objetivo: Study short term effects of direct p%# DNA injection in primary hepatocellular carcinomas.	II	Cáncer hepático post-hepatitis.	Gene Addition/ Replacement	Gen: p53, Vector: Naked DNA; Cointervención: Ninguna, In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intra tumoral; Celula diana: Tumor; Nº de pacientes: 15; Fecha: Inicio 07-94; Cerrado 04-95.		108	Efectos adversos: No toxicidad. Efecto: Nivel de AFP en sangre bajo o normalizado en 3/5. Efecto clínico: Disminución del volumen tumoral 75-90% en 3/5.
Clayman GL, El-Naggar AK, Lippman SM, Henderson YC, Frederick M, Merritt JA, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16(6):2221-32. (19)	Investigador principal: Principal Investigator: Clayman G, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas: USA.  Titulo/Objetivo: Clinical Protocol for Modification of Tumor Suppressor Gene Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) with an Adenovirus Vector Expressing Wild-type p53.	I	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	Gene Addition/ Replacement (in p53 +/- mutated tumors)	Gen: p53 cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna, In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intra tumoral; Celula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 33 (34); Fecha: Inicio 09-95, Abierto.	96-(1994-12)	38	Efectos adversos: Dolor en el lugar de la inyección, fiebre, cefalea. "Health care providers: p53 Ab negative" Efecto: expresión del gen p53 en las biopsias tumorales a pesar de la respuesta de anticuerpos. Biodistribución – all p53 detected in blood and urine in dose dependent fashion & spectrum. Efecto clínico: en 18 pacientes (con tumores no resecables y 1 resecable), 2/17 con tumores no resecables PR (remisión parcial), 6/17 SD y 9/17 PD (progresión de la enfermedad?), 1 paciente con lesión resecable CR (remisión completa)



# CÁNCER (3 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, Ferson DZ et al. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer [see comments]. <i>Nat Med</i> 1996;2(9):985-91. (16)	Investigador principal: Roth JA, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. Título/Objetivo: Clinical Protocol for Modification of Oncogene and Tumor Suppressor Gene Expression in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).	I	Cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Gene Replacement (in p53 mutant patients)	Gen: p53 cDNA; Vector: Retrovirus; Cointervención: Ninguna In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 9; Fecha: Inicio 01-95, Abierto.	31-(1994-03)	230	Efectos adversos: No efectos tóxicos. No virus en las células normales. Complicaciones relacionadas con el procedimiento en 3 pacientes. Efecto: Presencia de "trans gene" en 3/8. In situ en 5/6 >3%-20% 2>50%. Apoptosis en 6/7. Efecto clínico: Regresión tumoral sólo en tumores endobronquiales localizados. Regresión en 3. Enfermedad estable en 3.
Roth JA, Swisher SG, Merritt JA, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH et al. Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 gene replacement. <i>Semin Oncol</i> 1998;25(3 Suppl 8):33-7. (17)	Investigador principal: Roth JA, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. Título/Objetivo: Clinical Protocol for Modification of Tumor Suppressor Gene Expression and Induction of Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with an Adenovirus Vector Expressing Wildtype p53 and Cisplatin.	I	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Gene Replacement (in p53 mutated patients)	Gen: p53 cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna, In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 53; Fecha: Inicio 09-95, Cerrado?	79-(1994-06)	231	Efectos adversos: Mínimos efectos adversos. Efecto: Presencia del vector en 18/21. Presencia del gen en 12/26. Apoptosis en 11/24. Efecto clínico: PR 2/25, SD 16/25, PD 7/25.
Roth JA, Swisher SG, Merritt JA, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH et al. Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 gene replacement. <i>Semin Oncol</i> 1998;25(3 Suppl 8):33-7. (18)	Investigador principal: Dorval T, Dept. de biologie clinique, Institut Curie, Paris, France;	I II	Cáncer metastásico	Inmunoterapia	Gen: IL-2; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 9; Fecha: Iniciado, Abierto.		63	Efectos adversos: Escasos y leves. 2/9 pacientes desarrollaron bajos niveles de anticuerpos contra las células xenogénicas Efecto: Se observó evidencia de incremento de la inmunidad local y alteraciones monoclonales del repertorio TCR en los linfocitos sanguíneos y humorales. 1/9 PR (incluyendo reducción de dos metástasis no inyectadas, distantes) y 4/9 SD durante 3-9 meses.
Roth JA. Modification of tumor suppressor gene expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) with a retroviral vector expressing wildtype (normal) p53. <i>Hum Gene Ther</i> 1996 May1;7(7):861-74. (PROTOCOLO)								
Roth JA, Swisher SG, Merritt JA, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH et al. Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 gene replacement. <i>Semin Oncol</i> 1998;25(3 Suppl 8):33-7. (19)								
Roth JA, Swisher SG, Merritt JA, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1999;91(9):763-71. (18)								
Roth JA. Modification of tumor suppressor gene expression and induction of apoptosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) with an adenovirus vector expressing wildtype p53 and cisplatin. <i>Hum Gene Ther</i> 1996 May 20;7(8):1013-30. (PROTOCOLO)								
Rochlitz CF, Janitschert P, Bongartz G, Dietrich PY, Quiquerez AL, Schatz C, et al. Gene therapy with cytokine-transfected xenogeneic cells in metastatic tumors. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;451:531-7. (23)								

# CÁNCER (4 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Nabel GJ, Nabel EJ, Yang ZY, Fox BA, Pleutzi GE, Gao X et al. Direct gene transfer with DNA-liposome complexes in melanoma: expression, biologic activity, and lack of toxicity in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Dec 1;90(23):11307-11. (54)	Investigador principal: Nabel GJ, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan: USA. Título/Objetivo: Immunotherapy of Malignancy by In Vivo Gene Transfer into Tumors.	I	Melanoma, Adenocarcinoma.	Inmunoterapia	Gene: HLA-B7, Be1a-2 Microglobulin cDNA: Vector: Cationic Liposome Complex, DC-Chol. Cointervención: Ninguna: In vivo/in vitro: In Vivo: Ruta o vía: Intratumoral, inyección directa. Célula diana: Células tumorales autólogas Nº de pacientes: 5; Fecha: Inicio 04-92, Cerrado 11-92.	13-(1992-02)	186	Efectos adversos: Reacción local. Efecto: Actividad clínica 1 PR. Se detectó respuesta inmune a HLA-B7.
Immunotherapy of malignancy by in vivo gene transfer into tumors. Hum Gene Ther 1992 Aug;3(4):399-410. (PROTOCOLO)								
Bowman L, Grossmann M, Rill D, Brown M, Zhong WY, Alexander B, et al. IL-2 adenovector-transduced autologous tumor cells induce antitumor immune responses in patients with neuroblastoma. Blood 1998;92(6):1941-9. (24)	Investigador principal: Brenner MK, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee: USA. Título/Objetivo: Phase I Study of Cytokine-Genes Modified Autologous Neuroblastoma Cells for Treatment of Relapsed/Refractory Neuroblastoma.	I	Relapsed-refractory Neuroblastoma.	Inmunoterapia	Gen: Interleukin-2 (IL-2) cDNA: Vector: Retrovirus: Cointervención: Ninguna: In vivo/in vitro: In Vitro: Ruta o vía: Inyección subcutánea. Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 12 ; Fecha: Inicio 09-92, Abierto.	18-(1992-06)	24	Efectos adversos: Reacciones locales. Efecto: Respuesta clínica en 2 pacientes (en 1 CR y en el otro PR)
Phase I study of cytokine-gene modified autologous neuroblastoma cells for treatment of relapsed/refractory neuroblastoma. Hum Gene Ther 1992 Dec;3(6):665-76. (PROTOCOLO)								
Berns AJ, Clift S, Cohen LK, Donehower RC, Dranoff G, Hauda KM et al. Phase I study of non-replicating autologous tumor cell injections using cells prepared with or without GM-CSF gene transduction in patients with metastatic renal cell carcinoma. Hum Gene Ther 1995 Mar;6(3):347-68. (PROTOCOLO)	Investigador principal: Simons J, Johns Hopkins Oncology Center, Baltimore, Maryland: USA. Título/Objetivo: Phase I Study of Non-Replicating Autologous Tumor Cell Injections Using Cells Prepared With or Without Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Gene Transduction in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma.	I	Cáncer renal	Inmunoterapia	Gen: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) cDNA: Vector: Retrovirus: Cointervención: Ninguna: In vivo/in vitro: In Vitro, Ruta o vía: Inyección subcutánea. Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 18; Fecha: Inicio 01-94, Abierto.	40-(1993-03)	254	Efectos adversos: No toxicidad irritante de dosis, sólo reacciones locales. L infadenopatía en un paciente. Efecto: Reacciones DTH? Significativas. Respuesta clínica- 1 PR.
Simons JW, Jaffee EM, Weber CE, Levitsky HI, Nelson WG, Carducci MA et al. Bioactivity of autologous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by ex vivo granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transfer. Cancer Res 1997 Apr 15;57(8):1537-46. (61)								
Seigler HF, Darrow TL, Abdel-Wahab Z, Gangavalli R, Barber J. A phase I trial of human gamma interferon transduced autologous tumor cells in patients with disseminated malignant melanoma. Hum Gene Ther. 1994 Jun;5(6):761-77. (48)	Investigador principal: Seigler HF, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina: USA. Título/Objetivo: A Phase I Trial of Human Gamma Interferon-Transduced Autologous Tumor Cells in Patients With Disseminated Malignant Melanoma.	I	Melanoma	Inmunoterapia	Gen: Gamma Interferón (IFNg) cDNA: Vector: Retrovirus: Cointervención: Ninguna: In vivo/in vitro: In Vitro: Ruta o vía: Inyección subcutánea. Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 13; Fecha: Inicio 09-93, Abierto.	43-(1993-06)	247	Efectos adversos: NR. Efecto: 8/13 demostraron respuesta Ig G; 13/13 demostraron respuesta Ig M. Respuesta clínica: 2 PR.

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Nabel EG, Yang Z, Muller D, Chang AE, Gao X, Huang L et al. Safety and toxicity of catheter gene delivery to the pulmonary vasculature in a patient with metastatic melanoma. Hum Gene Ther 1994;5(9):1089-94. (65)</p> <p>Nabel GJ, Gordon D, Bishop DK, Nickoloff BJ, Yang ZY, Aruga A et al. Immune response in human melanoma after transfer of an allogeneic class I major histocompatibility complex gene with DNA-liposome complexes. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(26):15388-93. (56)</p> <p>Nabel GJ, Chang AE, Nabel EG, Plautz GE, Ensminger W, Fox BA et al. Immunotherapy for cancer by direct gene transfer into tumors. Hum Gene Ther 1994. Jan;5(1):57-77. (PROTOCOLO)</p>	<p>Investigador principal: Nabel GJ, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan: USA.</p> <p>Título/Objetivo: Immunotherapy for Cancer by Direct Gene Transfer into Tumors.</p>	<p>I</p>	<p>Melanoma metastásico</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen: HLA-B7, Beta-2 Microglobulin cDNA: Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Células tumorales autólogas Nº de pacientes: 10; Fecha: Inicio 09-93, Abierto.</p>	<p>45-(1993-06)</p>	<p>187</p>	<p>Efectos adversos: Bien tolerado. No se observaron anomalías en los parámetros bioquímicos séricos. No se detectaron anticuerpos anti-DNA en los pacientes ni se observó evidencia clínica de autoinmunidad.</p> <p>Efecto: La migración de las células T dentro de las lesiones tratadas aumentó en 6/7 examinados, y la reactividad de los linfocitos infiltrantes de tumores se incrementó en 2/2 analizados. Se observó inhibición local del crecimiento tumoral en 2 pacientes, uno de ellos mostró remisión parcial.</p>
<p>Rubin J, Charboneau JW, Reading C, Kovach JS. Phase I study of immunotherapy of hepatic metastases of colorectal carcinoma by direct gene transfer. Hum Gene Ther. 1994;5(11):1385-99. (57)</p> <p>Rubin J, Galanis E, Pfitz HC, Richardson RL, Burch PA, Charboneau JW et al. Phase I study of immunotherapy of hepatic metastases of colorectal carcinoma by direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen, HLA-B7. Gene Ther 1997;4(5):419-25. (58)</p>	<p>Investigador principal: Rubin J, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota: USA.</p> <p>Título/Objetivo: Phase I Study of Immunotherapy of Advanced Colorectal Carcinoma by Direct Gene Transfer into Hepatic Metastases.</p>	<p>I</p>	<p>Cáncer de colon, Metástasis hepáticas.</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen: HLA-B7, Beta-2 Microglobulin cDNA: Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 15; Fecha: Inicio 05-94, Cerrado 03-95</p>	<p>64-(1993-12)</p>	<p>232</p>	<p>Efectos adversos: No se observó toxicidad severa. No cambios en los parámetros bioquímicos y hematológicos. En 3/15 pacientes dolor en el lugar de la biopsia (SORENESS???)</p> <p>Efecto: Se observó transferencia génica en 14/15 pacientes. En 5/15 pacientes estabilización de la enfermedad durante el estudio, pero no respuesta clínica objetiva.</p>
<p>Slopek AT, Hersh EM, Akporiaye ET, Harris DT, Grogan T, Unger E et al. Phase I study of direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen, HLA-B7, in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1997. Jan;15(1):341-9. (59)</p> <p>Hersh EM, Akporiaye E, Harris D, Slopek AT, Unger EC, Waimeke J et al. Phase. study of immunotherapy of malignant melanoma by direct gene transfer. Hum Gene Ther 1994 Nov;5(11):1371-84. (60)</p>	<p>Investigador principal: Hersh E, Arizona Cancer Center, Tucson, Arizona: USA.</p> <p>Título/Objetivo: Phase I Study of Immunotherapy of Malignant Melanoma by Direct Gene Transfer.</p>	<p>I</p>	<p>Melanoma</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen: HLA-B7, Beta-2 Microglobulin cDNA: Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral, inyección directa. Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 147???</p>	<p>72-(1994-03)</p>	<p>118</p>	<p>Efectos adversos: Locales, relacionados con las biopsias/inyecciones (dolor, hemorragia, neumotórax, hipotensión).</p> <p>Efecto: Expresión de la proteína HLA-B7 en la mayoría. 7 pacientes tuvieron respuesta tumoral, 6 PR y 1 CR (enfermedad localizada)</p>



# CÁNCER (7 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Rosenberg SA, Zhai Y, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM et al. Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. J Natl Cancer Inst 1998;90(24):1894-900. (63)	Investigador principal: Rosenberg SA, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA  Título/Objetivo: Phase I Trial in Patients with Metastatic Melanoma of Immunization with a Recombinant Adenovirus Encoding the MART-1 Melanoma Antigen.	I	Melanoma	Inmunoterapia	Gen: MART-1 Melanoma Antigen; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna, In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 33; Fecha: Inicio 12-95, Abierto.	140-(1995-12)	221	Efectos adversos: La administración es segura. Se observaron altos niveles de anticuerpos neutralizantes en los sueros pretratamiento.  Efecto: 1/16 pacientes que recibieron sólo MART-1 obtuvieron CR. Se observó algunas respuestas clínicas adicionales en otros pacientes que recibieron también tratamiento con IL-2, seguramente en relación con la citokina. No se consiguió inmunización duradera debido a MART-1, seguramente relacionado con los anticuerpos neutralizantes preexistentes.  Efectos adversos: No efectos tóxicos.
Gleich LL, Gluckman JL, Armstrong S, Biddinger PW, Miller WA, Balakrishnan K, et al. Alboantigen gene therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase-1 trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Oct;124(10):1097-104. (61)	Investigador principal: Gluckman JL, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.  Título/Objetivo: Allovectin-7 in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	I	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	Inmunoterapia	Gen: HLA-B7, Beta-2 Microglobulin cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección intratumoral directa, Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 18; Fecha: Inicio 12-95, Cerrado.	142-(1995-12)	102	Efecto: Respuesta clínica: 4 PR.
Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Seipp CA, Einhorn JH, et al. Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. J Natl Cancer Inst 1998;90(24):1894-900. (64)	Investigador principal: Rosenberg SA, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA  Título/Objetivo: Phase I Trial in Patients with Metastatic Melanoma of Immunization with a Recombinant Adenovirus Encoding the GP100 Melanoma Antigen.	I	Melanoma metastásico	Inmunoterapia	Gen: GP100 Melanoma Antigen; Vector: Adenovirus; Cointervención: Concurrent Interleukin-2 Therapy: In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Inyección subcutánea o intramuscular, Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 7; Fecha: Inicio 04-96, Abierto.	165-(1996-11)?	224	Efectos adversos: Un paciente tuvo una elevación leve y transitoria de las transaminasas hepáticas sólo después de la primera inyección de adenovirus gp100. No tras la segunda inyección. No otros efectos secundarios, salvo ligero eritema en el lugar de la inyección.  Efecto: No respuesta clínica en 6 pacientes que recibieron sólo gp100, pero 1 CR en un paciente que recibió inyecciones de gp100 + IL-2. Poca evidencia de inmunización contra los epítopos de gp100, seguramente debido a los elevados títulos de anticuerpos neutralizantes antiadenovirus preinmunización.

# CÁNCER (8 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Galanis E, Hersh EM, Slopeck AT, Gonzalez R, Burch P, Spier C et al. Immunotherapy of Advanced Malignancy by Direct Gene Transfer of an Interleukin-2 DNA/DMRIE/DOPE Lipid Complex: Phase III Experience. J Clin Oncol 1999;17(10):3313-23. (25)	Investigador principal: Hersh EM, Arizona Cancer Center, Tucson, Arizona; USA. Título/Objetivo: Phase III Trial of Interleukin-2 DNA/DMRIE/DOPE Lipid Complex as an Immunotherapeutic Agent in Cancer by Direct Gene Transfer.	I II	Melanoma metastásico, carcinoma renal y sarcoma	Immunoterapia	Gen: Interleukin-2 cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección intratumoral directa, Célula diana: Células tumorales autólogas, Nº de pacientes: 24 (fase I) + 52 (3 fase II/III); Fecha: Inicio 01-97, Abierto.	169-(1996-11)	122	Efectos adversos: No toxicidad grado 4. 1 paciente grado 3 de toxicidad, pero la mayoría de pacientes síntomas constitucionales leves. Efecto: En 3/45 pacientes evaluables en los estudios en fase III se consiguió respuesta parcial. Además en 11/47 se estabilizó la enfermedad durante 3 a 18 meses y continuando.
Sanda MG, et al. Recombinant vaccinia-PSA (PROSTVAC) can induce a prostate-specific immune response in androgen-modulated human prostate cancer. Urology 1999;53(2):260-6. (65)	Investigador principal: Sanda MG, University of Michigan Urology Clinics, Ann Arbor, Michigan; USA. Título/Objetivo: A Phase I/II Clinical Trial Evaluating the Safety and Biological Activity of Recombinant Vaccinia-PSA Vaccine in Patients with Serological Recurrence of Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy.	I II	Adenocarcinoma de próstata	Immunoterapia	Gen: Antígeno prostático específico (PSA); Vector: Vaccinia Virus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección intradérmica; Célula diana: Epitelio de la piel; Nº de pacientes: 6 Fecha: Inicio 05-97, Abierto.	176-(1997-02)	237	Efectos adversos: Mínima toxicidad. Efecto: Se puede inducir en los pacientes respuesta contra el PSA (detección de anticuerpos IgG anti PSA) a través de la inmunización con vacuna de PSA.
McAhenry D, Ryan CA, Beazley RM, Kaufman HL. Results of a phase I trial of a recombinant vaccinia virus that expresses carcinoembryonic antigen in patients with advanced colorectal cancer. Ann Surg Oncol 1996;3(5):495-500. (66)	Investigador principal: Kaufman HL, Albert Einstein Cancer Center, Bronx, New York; USA. Título/Objetivo: Phase I Clinical Trial of a Recombinant ALVAC-CEA-B7 Vaccine in the Treatment of Advanced Colorectal Carcinoma.	I	Cáncer colorectal	Immunoterapia	Gen: Carcinoembryonic Antigen: B7.1 (CD80); Vector: Canarypox Virus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intradérmal Scarification; Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 17; Fecha: Inicio 11-97, Abierto.	207-(1997-08)	330	Efectos adversos: Se observaron reacciones leves; locales y sistémicas. No evidencia de enfermedad autoinmune. Efecto: La mayoría de los pacientes demostraron progresión del tumor.
Slopeck AT, Hersh EM, Akporiaye ET, Harris DT, Grogan T, Unger E et al. Phase I study of direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen, HLA-B7, in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1997;15(1):341-9.	Investigador principal: Gonzales R, University of Colorado Cancer Center, Denver, Colorado; USA. Título/Objetivo: Compassionate Use Protocol for Retreatment with Allovectin-7 Immunotherapy for Metastatic Cancer by Direct Gene Transfer.	I II	Melanoma	Immunoterapia	Gen: HLA-B7-b2-Macroglobulin cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección intratumoral directa; Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 17; Fecha: Inicio 09-97, Abierto.	210-(1997-09)	335	Efectos adversos: Relacionados con los aspectos técnicos de las inyecciones/biopsias. Efecto: El 93% de las biopsias después de la terapia contenían HLA-B7 plasmid DNA, mRNA o proteína. 7/17 pacientes respuesta parcial (disminución de nódulo local)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Borysiewicz LK, Fliander A, Nimako M, Man S, Wilkinson GW, Westmoreland D et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18: E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer [see comments]. <i>Lancet</i> 1996;347(9014):1523-7. (67)</p>	<p>Investigador principal: Borysiewicz LK, Dept. of Medicine, College of Medicine, Univ. of Wales, Cardiff, UK;                      Título/Objetivo: Study clinical and environmental safety and biological effect of a vaccinia virus vector containing the genes encoding HPV E6 and E7.</p>	<p>I II</p>	<p>Carcinoma cervical</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen: HPV;                      Vector: Poxvirus;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vivo;                      Ruta o vía: NR;                      Célula diana: NR;                      Nº de pacientes: 8;                      Fecha: Inicio 09-95, Abierto.</p>	<p>18</p>		<p>Efectos adversos: No efectos secundarios importantes. Se recuperó virus vivo de la ropa en el lugar de la inyección, pero no de otros sitios, ni de la garganta ni de las lesiones genitales.                      Efecto: 3/8 pacientes demostraron una respuesta específica de anticuerpos contra HPV. Los 8 pacientes desarrollaron una respuesta contra la vacuna. 1 de los 3 pacientes valorables presentaba células T citotóxicas específicas contra HPV.</p>
<p>Belli F, Mascheroni L, Gallino G, Lenisa L, Arienti F, Melani C et al. Active immunization of metastatic melanoma patients with IL-2 or IL-4 gene transfected, allogeneic melanoma cells. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;451:543-5. (26)</p> <p>Belli F, Arienti F, Sule-Suso J, Clemente C, Mascheroni L, Cattelani A et al. Active immunization of metastatic melanoma patients with interleukin-2 transduced allogeneic melanoma cells: evaluation of efficacy and tolerability [published erratum appears in <i>Cancer Immunol Immunother</i> 1997 Oct;45(2):119]. <i>Cancer Immunol Immunother</i> 1997;44(4):197-203. (27)</p>	<p>Investigador principal: Cascinelli N, National Cancer Institute, Milano, Italy.                      Título/Objetivo: Study safety and biological effect of allogeneic tumor cells transduced with a retroviral vector containing the IL-2 gene;</p>	<p>I II</p>	<p>Melanoma metastásico</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen: IL-2;                      Vector: Retrovirus;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Subcutánea;                      Célula diana: Tumor;                      Nº de pacientes: 8;                      Fecha: Iniciado, Abierto.</p>	<p>30</p>		<p>Efectos adversos: Leves, incluyendo fiebre y eritema en el lugar de la inyección.                      Efecto: 3/8 SD, 5/8 PD. En 2 de los 8 pacientes se incrementó la frecuencia de los precursores CTL específicos del tumor.</p>

# CÁNCER (10 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Nabel G.J, Gordon D, Bishop DK, Nickoloff BJ, Yang ZY, Aruga A et al. Immune response in human melanoma after transfer of an allogeneic class I major histocompatibility complex gene with DNA-liposome complexes. Proc Natl Acad Sci U.S.A 1996;93(26):15388-93.</p> <p>Nabel G.J, Chang AE, Nabel EG, Plautz GE, Ensminger W, Fox BA et al. Immunotherapy for cancer by direct gene transfer into tumors. Hum Gene Ther 1994;5(1):57-77.</p>	<p>Investigador principal: Chang AE, Univ. of Michigan, Ann Arbor, USA;                      Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of the HLA-B7/b2m genes in a lipid vector;</p>	<p>I</p>	<p>Melanoma</p>	<p>Immunoterapia</p>	<p>Gen: HLA-B7 / b2m;                      Vector: Lipofection                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vivo;                      Ruta o vía: Intratumoral;                      Célula diana: Tumor;                      Nº de pacientes: 10 ;                      Fecha: Iniciado, Abierto.</p>	<p>35??????</p>		<p>Efectos adversos: No toxicidad aparente. No se evidenció fenómeno autoinmune ni se detectaron anticuerpos anti-DNA. No se observaron cambios en los parámetros bioquímicos séricos de la función hepática, renal, pancreática o cardíaca.</p> <p>Efecto: El gen se expresó en el lugar de la inyección (9/10 pacientes). Aumentó la migración de células T o la reactividad de los linfocitos infiltrantes de tumores en 9/9 pacientes. Regresión local del tumor en 2/10 pacientes (1 PR). 7/14 pacientes tratados en un lugar independiente mostraron regresión local empleando el mismo protocolo.</p>
<p>O'Rourke MG, Schmidt CW, O'Rourke TR, Eilem KA. Immunotherapy, including gene therapy, for metastatic melanoma. Aust N Z J Surg 1997;67(12):834-41. (63)</p>	<p>Investigador principal: Eilem KA, Queensland Cancer Fund Research Unit, Queensland Institute of Medical Research, Bancroft, Centre Brisbane, Australia;                      Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells transduced with the GM-CSF cDNA in a retroviral vector.</p>	<p>I</p>	<p>Melanoma</p>	<p>Immunoterapia</p>	<p>Gen: GM-CSF;                      Vector: Retrovirus;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Subcutánea e Intradérmica;                      Célula diana: Tumor;                      Nº de pacientes: 10;                      Fecha: Iniciado, Abierto.</p>	<p>74</p>		<p>Efectos adversos: Elevación de la proteína C reactiva. Mínimos efectos secundarios aparte de prurito en el lugar de la inyección.</p> <p>Efecto: Respuesta local de células dendríticas. Aumento de la reactividad DHT en las células tumorales inyectadas. Incremento en sangre de los precursores de células T citotóxicas? durante 3-4 semanas.</p>
<p>Tsang KY, Zaremba S, Mieroda CA, Zhu MZ, Hamilton JM, Schlom J. Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoembryonic antigen epitopes from patients immunized with recombinant vaccinia-CEA vaccine [see comments]. J Natl Cancer Inst 1995;87(13):982-90. (68)</p>	<p>Investigador principal: Hamilton JM, Laboratory of Tumor Immunology and Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA;                      Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of a vaccinia virus vector containing the CEA gene.</p>	<p>I</p>	<p>Cáncer de mama, pulmón y colorectal.</p>	<p>Immunoterapia</p>	<p>Gen: CEA;                      Vector: Poxvirus;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vivo;                      Ruta o vía: Intradérmica;                      Célula diana: Epitelio de la piel;                      Nº de pacientes: 26;                      Fecha: Iniciado, Abierto.</p>	<p>109</p>		<p>Efectos adversos: Mínimos.</p> <p>Efecto: Inducción de respuesta específica de células T citotóxicas al CEA en donantes vacunados.</p>



# CÁNCER (11 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Rochlitz CF, Janitschke P, Bongartz G, Dietrich PY, Quiquerez AL, Schatz C, Mehlali M, Courtney M, Tartour E, Dorval T, et al. Gene therapy with cytokine-transfected xenogeneic cells in metastatic tumors. <i>Adv. Exp. Med Biol</i> 1998;451:531-7.	Investigador principal: Herrmann R, Kantonsspital, Basel, Abt. für Onkologie, Basel, Switzerland; Título/Objetivo: Study safety and biological effect of xenogenic fibroblasts transduced with the IL-2 gene.	I II	Cáncer metastásico	Immunoterapia	Gen: IL-2; Vector: Transfección; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: NR; Nº de pacientes: 9; Fecha: Iniciado, Abierto.		117	Efectos adversos: Leves. Efecto: 1/9 pacientes PR y 4 SD.
Mackiewicz A, Gorny A, Laciak M, Malicki J, Murawa P, Nowak J et al. Gene therapy of human melanoma. Immunization of patients with autologous tumor cells admixed with allogeneic melanoma cells secreting interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor. <i>Hum Gene Ther</i> 1995 Jun;6(6):805-11. (42)	Investigador principal: Mackiewicz A, Univ. School of Medical sciences at Great Poland, Cancer Center, Poland. Título/Objetivo: Study safety and biological effect of allogeneic tumor cells transduced with IL-6/sIL-6R.	I II	Melanoma	Immunoterapia	Gen: IL-6 / sIL-6R; Vector: Transfección; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 30?; Fecha: Inicio 11-93?, Abierto.		168	Efectos adversos: NR. Efecto: Potentes reacciones DHT e infiltración de células T en las metástasis distales de la piel en la mayoría de los pacientes.
Mackensen A, Vealke H, Lahn M, Wittnebel S, Becker D, Kohler G et al. Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by immunization with autologous tumor cells and interleukin-2 gene transfected fibroblasts. <i>J Mol Med</i> 1997;75(4):290-6. (28)	Investigador principal: Mertelsmann R, Dept. of Medicine I (Haematology/Oncology), University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany. Título/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells and allogeneic fibroblasts transduced with the IL-2 gene.	I II	Melanoma	Immunoterapia	Gen: IL-2; Vector: Lipofección; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor (autólogas), fibroblastos (alogenético); Nº de pacientes: 14; Fecha: Cerrado.		180	Efectos adversos: No toxicidad sistémica. 3/15 pacientes referían fatiga en un grado menor (toxicidad de la OMS grado I). No cambios sistémicos en la función hepática o renal ni se observaron parámetros de inflamación. Efecto: Incremento de la respuesta de las células T antitumor en vivo en algunos pacientes. 1 paciente SD durante 5 meses. Dificultad para encontrar suficientes células autólogas.
Veelken H, Mackensen A, Lahn M, Kohler G, Becker D, Franke B et al. A phase-I clinical study of autologous tumor cells plus interleukin-2 gene-transfected allogeneic fibroblasts as a vaccine in patients with cancer. <i>Int J Cancer</i> 1997;70(3):269-77. (29)	Investigador principal: Nemunaitis J, Texas Oncology, Dallas, USA. Título/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells transduced with a retroviral vector containing the IFN-gamma gene.	I	Melanoma	Immunoterapia	Gen: IFN-g; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 58; Fecha: Iniciado, Abierto.		190	Efectos adversos: No efectos adversos grado III/IV. No se detectó virus con capacidad de replicación. Efecto: 8/17 respuesta elevada de anticuerpos antitumorales. Inyección única: 1/9 SD, 8/9 PD. Inyecciones múltiples: 8/8 SD.

# CÁNCER (12 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Nemunaitis J, Fong T, Robbins JM, Edelman G, Edwards W, Paulson RS et al. Phase I trial of interferon-gamma (IFN-gamma) retroviral vector administered intratumorally to patients with metastatic melanoma. <i>Cancer Gene Ther</i> 1999;6(4):322-30. (50)	Investigador principal: Nemunaitis J, Texas Oncology, Dallas, USA; Título/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells transduced with a retroviral vector containing the IFN-gamma gene.	I	Melanoma	Inmunoterapia	Gen: IFN-g; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 13; Fecha: Iniciado, Abierto.		191	Efectos adversos: No se observó toxicidad atribuida al vector de IFN-g. Efecto: 3/5 pacientes SD y parece que se prolongó su supervivencia. 1/5 reactividad DHT a las células autólogas de melanoma. Dificultad para establecer las líneas celulares autólogas de melanoma y sólo una minoría de los pacientes fueron inyectados.
Cascinelli N, Foa R, Parmiani G, Arienti F, Belli F, Bernengo MG et al. Active immunization of metastatic melanoma patients with interleukin-4 transduced, allogeneic melanoma cells. A phase II study. <i>Hum Gene Ther</i> 1994 Aug;5(8):1059-64. (PROTOCOLO)	Investigador principal: Parmiani G, Oncologia Sperimentale D, National Cancer Institute, Milano, Italy; Título/Objetivo: Study safety and biological effect of allogeneic tumor cells transduced with a vector containing the IL-4 gene; REVISAR TITULO	I II	Melanoma metastásico	Inmunoterapia	Gen: IL-4; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 7? Fecha: Inicio 02-94, Cerrado 01-97.		204	Efectos adversos: Leves, incluyendo fiebre y eritema en el lugar de la inyección. Efecto: 3/7 SD, 4/7 PD.
Belli F, Mascheroni L, Gallino G, Lenisa L, Arienti F, Melani C et al. Active immunization of metastatic melanoma patients with IL-2 or IL-4 gene transfected, allogeneic melanoma cells. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;451:543-5. Arienti F, Belli F, Napolitano F, Sulé-Suso J, Mazzocchi A, Gallino GF et al. Vaccination of melanoma patients with interleukin 4 gene-transduced allogeneic melanoma cells. <i>Hum Gene Ther</i> 1999 Dec 10;10(18):2907-16. Erratum in: <i>Hum Gene Ther</i> 2000 Apr 10;11(6):981. Sanantonio C [corrected to Santantonio C] Robinson BW, Mukherjee SA, Davidson A, Morey S, Musk AW, Ramshaw I et al. Cytokine gene therapy or infusion as treatment for solid human cancer. <i>J Immunother</i> 1998;21(3):211-7. (61)	Investigador principal: Robinson BW, Tulane Univ. School of Medicine, New Orleans, USA; Título/Objetivo: Study safety and biological effect of intratumoral injection of IL-2 cDNA in a poxvirus vector;	I II	Mesolitooma	Inmunoterapia	Gen transferido: IL-2; Vector: Poxvirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Intra tumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 7; Fecha: Iniciado, Abierto.		215	Efectos adversos: Mínimos, aparte de ligera fiebre. No evidencia de diseminación sistémica del virus ni disfunciones orgánicas ni cambios en los parámetros bioquímicos salvo incrementos transitorios, moderados del recuento total de glóbulos blancos. Efecto: Expresión de mRNA en los tumores. No regresión del tumor en 6 pacientes.

# CÁNCER (13 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Schadendorf D, Czamełki BM, Witig B. Interleukin-7, interleukin-12, and GM-CSF gene transfer in patients with metastatic melanoma. <i>J Mol Med</i> 1995;73(9):473-7. (43)	Investigador principal: Schadendorf D, DKFZ/Klinikum Mannheim, Dermatologie, Onkologie, Haus 24, Mannheim, Germany;	I II	Melanoma	Immunoterapia	Gene IL-7 / IL-12 or GM-CSF; Vector: Gene Gun; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 18; Fecha: Iniciado, Abierto.		240	Efectos adversos: Con IL-12 no toxicidad mayor, salvo ligera fiebre. Con IL-7 no toxicidad mayor, salvo ligera fiebre.  Efecto: Solo con IL-12: se observó respuesta específica de células T antitumorales. 1/6 respuesta clínica menor. Solo con IL-7: respuesta específica de células T antitumorales en 3/7, en 2 de ellos respuesta clínica menor.
Moller P, Sun Y, Dorbic T, Alijagic S, Makki A, Jurgovsky K et al. Vaccination with IL-7 gene-modified autologous melanoma cells can enhance the anti-melanoma cells can enhance the anti-melanoma lytic activity in peripheral blood of patients with a good clinical performance status: a clinical phase I study. <i>Br J Cancer</i> 1998;77(11):1907-16. (44)	Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells transduced by the IL-7, IL-12 or GM-CSF genes by use of a gene gun;			Immunoterapia				
Sun Y, Jurgovsky K, Moller P, Alijagic S, Dorbic T, Georgieva J et al. Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and a first clinical phase I study. <i>Gene Ther</i> 1998;5(4):481-90. (45)	Investigador principal: Tursz T, Unite Immunotherapie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;	I	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Immunoterapia	Gen: IL-2; Vector: Adenovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 7; Fecha: Inicio 01-97, Cerrado?		273	Efectos adversos: NR. Solo por el vector adenoviral: Efectos leves; sangrado durante la broncoscopia (2 pacientes) y fiebre (4 pacientes).  Efecto: NR. Solo el vector adenoviral: 4/6 respuesta antitumoral local. Staff (personal?) negativo de infección por adenovirus recombinante a lo largo del estudio.
P, Schatz C et al. Phase I study of a recombinant adenovirus-mediated gene transfer in lung cancer patients. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1996;88(24):1857-63. (32)	Titulo/Objetivo: Study safety, toxicity and biological effect of intratumoral injection of an adenoviral vector containing the IL-2 gene.			Immunoterapia				
Tursz T, Cesne AL, Baldeyrou P, Gautier E, Opolon P, Schatz C et al. Phase I study of a recombinant adenovirus-mediated gene transfer in lung cancer patients. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1996;88(24):1857-63. (32)	Investigador principal: Hui KM, Cellular and Molecular Research, National Cancer Centre, Singapore General Hospital, Outram Road, Singapore;	I	NSCLC cutaneous metastases or axillary lymph nodes, melanoma, breast cutaneous metastases or axillary lymph nodes.	Immunoterapia	Gen: HLA-A2 o HLA-B13 o H-2K(k); Vector: Lipofection; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral?; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 9; Fecha: Inicio 10-93, Cerrado 10-95??		303	Efectos adversos: No efectos secundarios significativos.  Efecto: Fuerte respuesta local en los nodulos tratados. 6/8 pacientes tratados con HLA-A2 tuvieron una respuesta tumoral local, en 2 de ellos se observó una regresión completa del nódulo.
Hui KM, Ang PT, Huang L, Tay SK. Phase I study of immunotherapy of cutaneous metastases of human carcinoma using allogeneic and xenogeneic MHC DNA-liposome complexes. <i>Gene Ther</i> 1997;4(8):783-90.	Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of HLA-A2, HLA-B13 or H-2K(k) genes in a lipid vector.			Immunoterapia				

# CÁNCER (14 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Hui KM, Ang PT, Huang L, Tay SK. Phase I study of immunotherapy of cutaneous metastases of human carcinoma using allogeneic and xenogeneic MHC DNA-liposome complexes. <i>Gene Ther.</i> 1997;4(8):783-90. <sup>(62)</sup>	Investigador principal: Hui KM, Cellular and Molecular Research, National Cancer Centre, Singapore General Hospital, Outram Road, Singapore;  Título/Objetivo: Study safety and biological effect of HLA-A2, HLA-B13 or H-2K(k) genes in a lipid vector.	I II	Cáncer de ovario y cervical con metástasis cutáneas	Immunoterapia	Gen transferido: HLA-A2 o HLA-B13 o H-2K(k); Vector: Lipofection; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo Ruta o vía: Intratumoral Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 10; Fecha: Inicio 01-95, Abierto.	304	Efectos adversos: No efectos secundarios significativos.  Efecto: Fuerte respuesta local en los nodulos tratados. 6/8 pacientes tratados con HLA-A2 tuvieron una respuesta tumoral local. en 2 de ellos se observó una regresión completa del nódulo.	
Bowman LC, Grossmann M, Rill D, Brown M, Zhong WY, Alexander B et al. Interleukin-2 gene-modified allogeneic tumor cells for treatment of relapsed neuroblastoma. <i>Hum Gene Ther</i> 1998;9(9):1303-11. <sup>(63)</sup>	Investigador principal: Bowman LC.  Título/Objetivo: Study safety and biological effect of IL-2 gene-modified allogeneic tumor cells in relapsed neuroblastoma.	I II	Neuroblastoma	Immunoterapia	Gen: IL-2; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Subcutánea; Célula diana: Células tumorales alogénicas; Nº de pacientes: 12; Fecha: Resultados publicados en 1998.		Efectos adversos: Induración y prurito en el lugar de la inyección. Limitada, pero significativa, monocitosis periférica.  Efecto: 1 PR (>90%), 7 estabilización de la enfermedad y 4 progresión de la enfermedad en respuesta sólo a la vacuna. Efectos inferiores comparados con los del estudio previo con células autólogas de neuroblastoma.	
Alkins MB, Robertson MJ, Gordon M, Lotze MT, DeCoste M, DuBois JS et al. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. <i>Clin Cancer Res</i> 1997;3(3):409-17. <sup>(46)</sup>	Investigador principal: Lotze MT, University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, Pennsylvania; USA.  Título/Objetivo: IL-12 Gene Therapy Using Direct Injection of Tumors with Genetically Engineered Autologous Fibroblasts (A Phase II Study).	II?	Melanoma, cáncer de cabeza y cuello.	Immunoterapia	Gene: Interleukin-12 cDNA / Neomycin Phosphotransferase cDNA; Vector: Retrovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Inyección intratumoral; Célula diana: Fibroblastos autólogos; Nº de pacientes: 40 Fecha: Inicio 01-98, Abierto.	27-(1998-01)  346	Efectos adversos: No efectos adversos significativos.  Efecto: 2/13 mostraron reducción del tumor local, 2/13 reducción del tumor en lugares no inyectados (3 melanoma, 1 cáncer de cabeza y cuello)	

# CÁNCER (15 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Oldfield EH, Ram Z, Culver KW, Blaise RM, DeVroom HL, Anderson WF. Gene therapy for the treatment of brain tumors using intra-tumoral transduction with the thymidine kinase gene and intravenous ganciclovir. Hum Gene Ther. 1993;4(1):39-69.	Oldfield EH, Ram Z, Culver KW, Blaise RM, DeVroom HL, Anderson WF. Gene therapy for the treatment of brain tumors using intra-tumoral transduction with the thymidine kinase gene and intravenous ganciclovir. Hum Gene Ther. 1993;4(1):39-69.	I	Tumores cerebrales	Pro-fármaco	Gen: Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase cDNA Vector: Retrovirus; Cointervención: Ganciclovir; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 15 Fecha: Inicio 08-92, Cerrado 12-94.	19.(1992-06)	198	Efectos adversos: 2 pacientes hemorragia intratumoral y déficits neurológicos?  Efecto: No se detectaron virus con capacidad de replicación en las muestras de sangre de 13 pacientes. Supervivencia del vector el día 7, limitada transferencia genética.  Efecto clínico: Detectada actividad antitumoral (volumen tumoral) en 5 de los tumores pequeños. Se necesita perfeccionamiento en el transporte? y distribución.
Ram Z, Culver KW, Oshiro EM, Viola JJ, DeVroom HL, Otto E et al. Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells [see comments]. Nat Med 1997 Dec;3(12):1354-61. (6)	Ram Z, Culver KW, Oshiro EM, Viola JJ, DeVroom HL, Otto E et al. Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells [see comments]. Nat Med 1997 Dec;3(12):1354-61.							
Treat J, Kaiser LR, Sierman DH, Litzky L, Davis A, Wilson JM et al. Treatment of advanced mesothelioma with the recombinant adenovirus H5:01ORSVTK: a phase 1 trial (BB-IND 6274). Hum Gene Ther 1996;7(16):2047-57.	Investigador principal: Albelda SM, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA.  Titulo/Objetivo: Treatment of Advanced Mesothelioma with the Recombinant Adenovirus H5:01ORSVTK: A Phase I Trial.	I	Mesothelioma pleural avanzado.	Pro-fármaco	Gen: Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (TK) cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ganciclovir; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intrapleural; Célula diana: Células tumorales autólogas; Nº de pacientes: 21? Fecha: Inicio 01-95; Abierto.	90.(1994-09)	3	Efectos adversos: Limitados. Fiebre, anemia, elevación transitoria de enzimas hepáticas, erupción cutánea, respuesta inflamatoria sistémica temporal a altas dosis, fuerte respuesta inmune intrapleural.  Efecto: Transferencia génica en 11/20, en relación con la dosis. Efecto clínico: NR.
Sierman DH, Treat J, Litzky LA, Amin KM, Coomrod L, Molnar-Kimber K et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. Hum Gene Ther 1998;9(7):1083-92. (7)	Investigador principal: Izquierdo M, Dpto Biología Molecular/Centro Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.  Titulo/Objetivo: Combination of gene therapy & surgery of large tumors.	I II	Glioblastoma	Pro-fármaco	Gen: TK; Vector: Retroviral Vector Producing Cells; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 2:??? Fecha: Iniciado, Abierto.		139	Efectos adversos: NR.  Efecto: Los dos pacientes sólo crecimiento residual del tumor. Vivos 11-27 meses después del tratamiento.
Izquierdo M, Cortes ML, Martín V, de Felipe P, Blazquez JM, Perez-Higueras A, Paz JF, Isla A, Blazquez MG. Gene therapy in brain tumours: implications of the size of glioblastoma on its curability. Acta Neurochir. Suppl.(Wien.) 1997;68:111-7. (8)								

# CÁNCER (16 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Klatzmann D. Gene therapy for metastatic malignant melanoma: evaluation of tolerance to intratumoral injection of cells producing recombinant retroviruses carrying the herpes simplex virus type 1 thymidine kinase gene, to be followed by ganciclovir administration. Hum Gene Ther 1996;Jan 20:7(2):255-67. (9)	Investigador principal: Klatzmann D, CERVI, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Título/Objetivo: Safety and dose escalation, tumoricidal effect.	I II	Melanoma	Pro-fármaco	Gen transferido: HSV-TK; Vector: Retroviral Vector Producing Cells; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 8; Fecha: Inicio 01-95, Cerrado???	142		Efectos adversos: Leves, reacción inflamatoria de la piel. Efecto: Transgen en 3/6, títulos bajos. Efecto clínico: >50% de necrosis (histología) en 3/8. En todos los pacientes progresión de la enfermedad.
Klatzmann D, Cherin P, Bensimon G, Boyer O, Couteller A, Charlotte F et al. A phase I/II dose-escalation study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for metastatic melanoma. Study Group on Gene Therapy of Metastatic Melanoma. Hum Gene Ther 1998;9(17):2585-94. (10)	Investigador principal: Klatzmann D, CERVI, H. Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Título/Objetivo: Safety & toxicity, quality of life.	I II	Glioblastoma	Pro-fármaco	Gen transferido: HSV-TK; Vector: Retroviral Vector Producing Cells; Cointervención: Ninguna? In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 12?? Fecha: Inicio 03-94, Abierto.	143		Efectos adversos: No severos. Efecto clínico: A los 4 meses del tratamiento, 4/12 no recurrencia. Un paciente sin recurrencia tras 2,8 años.
Sandmar AM, Loimas S, Puranen P, Immonen A, Kossila M, Puranen M et al. Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses. Hum Gene Ther 2000 Nov 1;11(16):2197-205. (12)	Investigador principal: Yla-Herttuala S, Molecular Medicine, Univ. of Kuopio, Kuopio, Finland. Título/Objetivo: Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses.	I II	Glioblastoma		Gen: HSV-TK + LacZ Vector: Retroviral vector producing cells; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 22 (retrovirus en 8 tumores de 7 pacientes, adenovirus para 7 tumores de 7 pacientes y un grupo control de 7 pacientes) Fecha: Inicio 01-95, Abierto.	297		Efectos adversos: 4 de los pacientes a los que se inyecta adenovirus: incremento significativo de anticuerpos anti-adenovirus, y 2 de ellos reacción febril de corta duración. Incremento de las crisis epilépticas en 2 pacientes. Efecto: Los tiempos de supervivencia medios para los grupos de retrovirus, adenovirus y control fue de 7, 4, 15 y 8,3 meses respectivamente. Las diferencias en los tiempos de supervivencia entre los grupos de adenovirus y retrovirus fue significativo (p<0,012).

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Herman JR, Adler HL, Aguilar-Cordova E, Rojas-Maritez A, Woo S, Timme TL et al. In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. Hum Gene Ther 1999 May 1;10(7):1239-49. (13)</p>	<p>Investigador principal: cardino PT, Baylor College of Medicine, Houston, Texas: USA.                      Titulo/Objetivo: Phase I Study of Adenoviral Vector Delivery of the HSV-1k Gene and the Intravenous Administration of Ganciclovir in Men with Local Recurrence of Prostate Cancer after Radiation Therapy.</p>	<p>I</p>	<p>Cáncer de próstata</p>	<p>Pro-Fármaco</p>	<p>Gen: Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (TK) cDNA;                      Vector: Adenovirus                      Cointervención: Ganciclovir;                      In vivo/in vitro: In Vivo;                      Ruta o vía: Intratumoral;                      Célula diana: Células tumorales autólogas;                      Nº de pacientes: 18;                      Fecha: Inicio 01-96, Abierto.</p>	<p>144-(1996-01)</p>	<p>238</p>	<p>Efectos adversos: Se observó toxicidad mínima (grado 1-2) en 4 pacientes. Un paciente al que se administró dosis máxima desarrolló trombocitopenia grado 4 y hepatotoxicidad grado 3 reversible espontáneamente.                      Efecto: En 3 pacientes se logró respuesta objetiva, documentada por un descenso de los niveles séricos de PSA del 50% o más, de forma mantenida de 6 meses a 1 año.</p>
<p>Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, Gillespie GY, Todo T, Hunter WD et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. Gene Ther 2000 May;7(10):867-74.</p>	<p>Investigador principal: Markert J, University of Alabama, Birmingham, Alabama: USA.                      Titulo/Objetivo: A Dose Escalating Phase I Study of the Treatment of Malignant Glioma with G207, a Genetically Engineered HSV-1.</p>	<p>I</p>	<p>Tumores cerebrales:                      Glioblastoma</p>	<p>Vector-Directed Cell Lysis</p>	<p>Gen: G207 HSV-1                      Vector: Herpes Simplex Virus Type 1;                      Cointervención:                      In vivo/in vitro: In Vivo;                      Ruta o vía: Inyección intratumoral;                      Célula diana: Células tumorales autólogas;                      Nº de pacientes: 21?                      Fecha: Inicio 06-98, Cerrado</p>	<p>235-(1998-02)</p>	<p>355</p>	<p>Efecto: Evidencia radiográfica y neuropatológica sugestiva de actividad antitumoral y presencia a largo plazo de ADN viral en algunos casos.</p>
<p>Stingl G, Brocker EB, Mertelsmann R, Wolff K, Schreiber S, Kampgen E et al. Phase I study to the immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a cancer vaccine consisting of autologous cancer cells transfected with the human IL-2 gene. Hum Gene Ther 1996 Mar 17;(4):551-63. (34)</p> <p>Schreiber S, Kampgen E, Wagner E, Pirtkammer D, Trcka J, Korschhan H et al. Immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a vaccine consisting of autologous interleukin 2-transfected cancer cells: outcome of a phase I study. Hum Gene Ther 1999 Apr 10;10(6):983-93. (35)</p>	<p>Investigador principal: Stingl G, Dept of Dermatology, Univ. of Vienna Medical School, Vienna, Austria;                      Titulo/Objetivo: Study safety and biological effect of autologous tumor cells transfected with an adenoviral vector containing the IL-2 gene.</p>	<p>I</p>	<p>Melanoma</p>	<p>Inmunoterapia</p>	<p>Gen transferido: IL-2;                      Vector: Other transfections;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Subcutánea;                      Célula diana: Tumor;                      Nº de pacientes: 15;                      Fecha: Inicio 01-94, Cerrado 01-97.</p>	<p>267</p>	<p>Efectos adversos: En general bien tolerado. Reacciones locales leves en todos (eritema, induración y prurito); algunos síntomas similares a la gripe.                      Efecto: En ninguno de los pacientes regresión parcial o completa, pero en 5 de ellos períodos de estabilización de la enfermedad                      3 de los pacientes recibieron más de las 4 vacunaciones planeadas y su supervivencia media fue de <math>15.7 \pm 3.5</math> meses comparado con <math>7.8 \pm 4.6</math> meses para la cohorte completa de pacientes.</p>	





## CÁNCER (19 de 19)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Stewart AK, Lassam NJ, Graham FL, Gauldie J, Addison CL, Bailey DJ et al. A phase I study of adenovirus mediated gene transfer of interleukin 2 cDNA into metastatic breast cancer or melanoma. Hum Gene Ther 1997;8(11):1403-14. (37)</p> <p>Stewart AK, Lassam NJ, Quirt IC, Bailey DJ, Rotstein LE, Krajden M et al. Adenovector-mediated gene delivery of interleukin-2 in metastatic breast cancer and melanoma: results of a phase I clinical trial. Gene Ther 1999 Mar;6(3):350-63. (38)</p>	<p>Investigador principal: Stewart AK, Department of Medicine, Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada;</p> <p>Título/Objetivo: Study safety and biological effect of intratumoral injection of an adenoviral vector containing the IL-2 gene;</p>	I	Cáncer de mama y melanoma	Inmunoterapia	<p>Gen: IL-2;</p> <p>Vector: Adenovirus;</p> <p>Cointervención: NR;</p> <p>In vivo/in vitro: In Vivo;</p> <p>Ruta o vía: Intratumoral;</p> <p>Célula diana: Tumor;</p> <p>Nº de pacientes: 7;</p> <p>Fecha: Iniciado, Abierto.</p>		264	<p>Efectos adversos: Inflamación local en el lugar de la inyección (60% pacientes)</p> <p>Efecto: Regresión local incompleta del tumor en el lugar de la inyección en el 24% de los pacientes, pero no se observó respuesta clínica convencional.</p>

## ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS (1 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Bordignon C, Mavilio F, Ferrari G, Servida P, Ugazio AG, Notarangelo LD et al. Transfer of the ADA gene into bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes for the treatment of patients affected by ADA-deficient SCID. <i>Hum Gene Ther</i> 1993;4(4):513-20. (97)	Investigador principal: Bordignon C, Istituto Scientifico HS Raiffaello, Milan, Italy. Título/Objetivo: Study of survival and persistence in vivo of autologous peripheral blood lymphocytes and bone marrow cells after in vitro transfer of the ADA gene with retroviral vectors.	I II	ADA-SCID (Inmunodeficiencia combinada severa debido al déficit de adenosin deaminasa)	Gene addition/Replacement	Gen: ADA / NeoR; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Intravenosa; Célula diana: Linfocitos de sangre periférica y células de médula ósea; Nº de pacientes: 3; Fecha: Inicio 03-92, Abierto.	15	Efectos adversos: Ninguno (resultados preliminares en 2 pacientes). Efecto: Detectables ADA y linfocitos T circulantes. Normalización del recuento de linfocitos periféricos, mitógenos and antigen-induced T lymphocyte proliferation and antigen-specific antibody production. Clinical effects not evaluated.	
Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, Ferrari G, Casaroli G, Panina P et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. <i>Science</i> 1995;270(5235):470-5. (98)	Investigador principal: Sakiyama Y, Teine-Keijinkai Hospital, Center for Pediatrics, Sapporo, Japan. Título/Objetivo: Study of survival and persistence in vivo of autologous peripheral lymphocytes from ADA-SCID patients after in vitro transfer of the ADA gene with a retroviral vector.	I II	ADA-SCID	Gene Addition/Replacement	Gen: ADA; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intravenosa; Célula diana: PBL; Nº de pacientes: 10; Fecha: Inicio 02-95, Cerrado 03-97	235	Efectos adversos: Ninguno (resultados preliminares de 1 paciente tras 18 meses) Efecto: Actividad ADA detectable en una proporción considerable de células T circulantes e incremento de diversas funciones inmunes. Efecto clínico no evaluado.	
Hoogerbrugge PM, Vossen JM, Beusechem VW, Valerio D. Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase (ADA) deficiency by autologous transplantation of genetically modified bone marrow cells. <i>Hum Gene Ther</i> 1992;Oct;3(5):553-8. (100)	Investigador principal: Valerio D, Introgene BV, Leiden, The Netherlands. Título/Objetivo: Study of survival and persistence in vivo of autologous peripheral lymphocytes from ADA-SCID patients after in vitro transfer of the ADA gene with a retroviral vector.	I II	ADA-SCID	Gene Addition/Replacement	Gen: ADA Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Trasplante de médula ósea; Célula diana: CD34+BMC; Nº de pacientes: 3; Fecha: Inicio 03-93, Cerrado.	277	Efectos adversos: Ninguno. Efecto: Efectos clínicos no evaluados. Tras 6 meses no se detectaron células que contenían el vector en ningún paciente en sangre periférica y se detectó en médula ósea en solo 1.	
Hoogerbrugge PM, van B, Fischer A, Debre M, le Deist F, Perignon JL et al. Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency. <i>Gene Ther</i> 1996;3(2):179-83. (101)	Investigador principal: Kohn DB, Childrens Hospital, Los Angeles. Título/Objetivo: In vivo survival in ADA-SCID patients expressing leukocytes after reinfusion of autologous CD34+ stem cells from umbilical cord blood connected in vitro with a retroviral vector.	I	ADA-SCID	Gene Addition/Replacement	Gen: ADA; Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In vitro; Ruta o vía: Intravenosa; Célula diana: CD34+ cells from cord blood (autologous); Nº de pacientes: 3; Fecha: NR		Efectos adversos: Ninguno. Efecto: Presencia en sangre, tras 2 años, de células mononucleares que expresan en alguna extensión ADA. No detectado incremento en funciones inmunes. Efecto clínico no evaluable.	

## ENFERMEDADES MONOGENICAS (2 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Malech HL, Maples PB, Whiting-Thobald N, Linton GF, Sekhsaria S et al. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1997 Oct 28;94(22):12133-8. (108)	Investigador principal: Malech H, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA Título/Objetivo: Gene Therapy Approach for Chronic Granulomatous Disease.	I	Enfermedad granulomatosa crónica	Gene Addition/Replacement	Gen: p47phox; Vector: Retrovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Intravenosa; Célula diana: G-CSF Mobilized CD34+ Autologous Peripheral Blood Cells; Nº de pacientes: 5; Fecha: Inicio 04-95, Abierto.	104-(1995-03)	170	Efectos adversos: Ninguno. Efecto: Se detectaron en sangre periférica granulocitos con el gen corregido, en los 5 pacientes más de 6 meses tras la infusión. ¿? Efecto clínico no evaluable.
Boucher RC, Knowles MR, Johnson LG, Olsen JC, Pickles R, Wilson JM et al. Gene therapy for cystic fibrosis using E1-deleted adenovirus: a phase I trial in the nasal cavity. The University of North Carolina at Chapel Hill. Hum Gene Ther 1994 May;5(5):615-39. (74)	Investigador principal: Boucher RC, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina: USA. Título/Objetivo: Gene Therapy for Cystic Fibrosis Using E1 Deleted Adenovirus: A Phase I Trial in the Nasal Cavity.	I	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Células del epitelio nasal; Nº de pacientes: 12; Fecha: Inicio 01-94, Cerrado 10-94	42-(1993-03)	19	Efectos adversos: A altas dosis se observó una inflamación no habitual. Efecto: No se produjo una conexión significativa en el transporte de cloruro.
Knowles MR, Hohmeyer KW, Zhou Z, Olsen JC, Noah TL, Hu PC et al. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis [see comments]. N Engl J Med 1995;333(13):823-31. (75)	Investigador principal: Crystal RG, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York, New York: USA. Título/Objetivo: Evaluation of Repeat Administration of a Replication Deficient, Recombinant Adenovirus Containing the Normal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator cDNA to the Airways of Individuals with Cystic Fibrosis.	I	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal, Administración en el tracto respiratorio (Broncoscopia); Célula diana: Células del epitelio nasal y células del epitelio respiratorio; Nº de pacientes: 47; Fecha: Inicio: 11-94, Abierto.	85-(1994-09)	48	Efectos adversos: A altas dosis se observó un síndrome sistémico y pulmonar transitorio, posiblemente mediado por la interleukina-6. Efecto: No se mostró efecto clínico.
Crystal RG, McElvaney NG, Rosenfield MA, Chu CS, Mastrangeli A, Hay JG et al. Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis [see comments]. Nat Genet 1994 Sep;8(1):42-51. (76)	Investigador principal: Welsh MJ, Howard Hughes Medical Institute, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa: USA. Título/Objetivo: Cationic Lipid Mediated Gene Transfer of CFTR: Safety of a Single Administration to the Nasal Epithelia.	I	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Administración intranasal; Célula diana: Células del epitelio nasal; Nº de pacientes: 12; Fecha: Inicio 09-95, Abierto.	127-(1995-09)	289	Efectos adversos: NR. Efecto: Corrección parcial del defecto en el transporte de cloruro.
Zabner J, Cheng SH, Meeker D, Launspach J, Balfour R, Perricone MA et al. Comparison of DNA-lipid complexes and DNA alone for gene transfer to cystic fibrosis airway epithelia in vivo. J Clin Invest. 1997 Sep 15;100(6):1529-37. (77)	Whiteaway AJ, Prentice HG, Anderson RJ. Response to "Polarity influences the efficiency of recombinant adenoassociated virus infection in differentiated airway epithelia. Hum Gene Ther 1999 Jun 10;10(9):1553-7. (CARTA) (78)							

## ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS (3 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Beillon G, Michel-Calemard L, Thouvenot D, Jagneaux V, Poilevin F, Maicas C et al. Aerosol administration of a recombinant adenovirus expressing CFTR to cystic fibrosis patients: a phase I clinical trial. <i>Hum Gene Ther</i> 1997 Jan 1;8(1):15-25. (79)	Investigador principal: Bellon G, Unite Pneumologie Pediatrique, CH Lyon Sud, Hop. Debrousse, Lyon, France; Titulo/Objetivo: To study safety (toxicity) and efficacy (CFTR expression in bronchi)	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Adenovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intrabronquial; Célula diana: Epitelio respiratorio; Nº de pacientes: 67; Fecha: Inicio 08-94; Abierto		9	Efectos adversos: NR. Efecto: Detectada expresión de CFTR.
Caplen NJ, Alton EW, Middleton PG, Dorin JR, Stevenson BJ, Gao X et al. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis [see comments] [published erratum appears in <i>Nat Med</i> 1995 Mar; 1(3):272]. <i>Nat Med</i> 1995 Jan; 1(1):39-46. (80)	Investigador principal: Geddes DM, Royal Brompton Nat. Heart & Lung Hospital, London, UK; Titulo/Objetivo: Study safety and effects of transfer of liposomes - CFTR to the nasal epithelium.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: DNA liposome complex; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Epitelio nasal; Nº de pacientes: 15; Fecha: Inicio 08-93, Cerrado 1994?		98	Efectos adversos: NR Efecto: Restablecimiento parcial del defecto de cloruro.
Gill DR, Southern KW, Mofford KA, Seddon T, Huang L, Sorgi F et al. A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. <i>Gene Ther</i> 1997;4(3):199-209. (81)	Investigador principal: Higgins CF, Hammersmith Hospital, MRC Clinical Sciences Centre, London, UK; Titulo/Objetivo: Placebo controlled study to study safety and efficacy of administration in vivo of liposome CFTR cDNA to nasal epithelium (single dose) of patients with cystic fibrosis.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Lipoflection; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Epitelio nasal; Nº de pacientes: 12; Fecha: Inicio 05-95, Cerrado.		128	Efectos adversos: NR. Efecto: Se incrementó el transporte nasal de cloruro y la proteína CFTR fue detectada en 2 pacientes 15 días después de la administración.
Gill DR, Southern KW, Mofford KA, Seddon T, Huang L, Sorgi F et al. A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. <i>Gene Ther</i> 1997;4(3):199-209.	Investigador principal: Higgins CF, Hammersmith Hospital, MRC Clinical Sciences Centre, London, UK; Titulo/Objetivo: Study safety and effect (on CFTR expression) of repeated doses of liposomes-CFTR complex administered intranasally.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Lipoflection; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Epitelio nasal; Nº de pacientes: 11; Fecha: Iniciado, Cerrado 06-97		129	Efectos adversos: NR. Efecto: Conexión transitoria del transporte de cloruro en dos pacientes.
Chadwick SL, Kingston HD, Stern M, Cook RM, O'Connor BJ, Lukasson M et al. Safety of a single aerosol administration of escalating doses of the cationic lipid GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000 formulation to the lungs of normal volunteers [published erratum appears in <i>Gene Ther</i> 1998 Apr;5(4):569]. <i>Gene Ther</i> 1997;4(9):937-42. (82)	Investigador principal: Alton E, Royal Brompton National Heart and Lung Hospital, London, UK; Titulo/Objetivo: Test safety of cationic lipid / CFTR cDNA given in vivo as aerosol to the bronchi.	I	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Cationic lipids; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intrabronquial; Célula diana: Epitelio respiratorio; Nº de pacientes: 15; Fecha: Inicio 11-96, Cerrado 05-97		195	Efectos adversos: Ninguno. Efecto: NR

## ENFERMEDADES MONOGENICAS (4 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Porteous DJ, Dorin JR, McLachlan G, Davidson-Smith H, Davidson H, Stevenson BJ, et al. Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. <i>Gene Ther</i> 1997 Mar;4(3):210-8. (83)	Investigador principal: Porteous D, Western General Hospital, MRC Human Genetics Unit, Edinburgh, UK;  Titulo/Objetivo: Administer CFTR cDNA-liposome vector to nasal epithelium at single dose to study safety and effects in patients with cystic fibrosis.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Lipofecton; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Epitelio nasal; Nº de pacientes: 16; Fecha: Inicio 06-95, Cerrado.	207	Efectos adversos: NR.  Efecto: Se detectó CFTR ADN/ARN en varios pacientes y algunos incrementos en el transporte de cloruro, que duraban 4 semanas después del tratamiento.	
Knowles MR, Noone PG, Hohnke K, Johnson LG, Boucher RC, Efthimiou J, et al. A double-blind, placebo controlled, dose ranging study to evaluate the safety and biological efficacy of the lipid-DNA complex GR213487B in the nasal epithelium of Adult Patients with Cystic Fibrosis. <i>Hum Gene Ther</i> 1998 Jan;20(2):249-69. (84)	Investigador principal: Noone PG, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina: USA.  Titulo/Objetivo: A Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Biological Efficacy of the Lipid-DNA Complex GR213487B in the Nasal Epithelium of Adult Patients with Cystic Fibrosis.	I	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Administración intranasal; Célula diana: Células del epitelio nasal; Nº de pacientes: 11; Fecha: Inicio 05-97, Cerrado?	186-(1997-04) 306	Efectos adversos: No se registraron.  Efecto: El epitelio tratado con el vector no mostró un incremento significativo en el transporte de cloruro mediado por CFTR. No se produce evidencia estable de transferencia genética el epitelio nasal mediante mediciones fisiológicas o moleculares.	
Noone PG, Hohnke KW, Zhou Z, Johnson LG, Foy C, Gipson C, et al. Safety and biological efficacy of a lipid-CFTR complex for gene transfer in the nasal epithelium of adult patients with cystic fibrosis. <i>Mol Ther</i> 2000 Jan;11(1):105-14. (85)	Investigador principal: Hay JG, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The New York Hospital-Cornell Medical Center, New York: USA.  Titulo/Objetivo: Study effect (chloride transport) of intranasal administration of adenovirus-CFTR vector.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: CFTR; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Epitelio nasal; Nº de pacientes: 9; Fecha: Cerrado 1995		Efectos adversos: No estudiados (dosis única).  Efecto: Normalización parcial del transporte de cloruro hasta 2 semanas después de la administración.	
Hay JG, McElvaney NG, Herena J, Crystal RG. Modification of nasal epithelial potential differences of individuals with cystic fibrosis consequent to local administration of a normal CFTR cDNA adenovirus gene transfer vector. <i>Hum Gene Ther</i> 1995;6(11):1487-96. (86)	Investigador principal: Zabner J, Howard Hughes Medical Institute, Department of Internal Medicine and Physiology and Biophysics, University of Iowa College of Medicine, Iowa, USA.  Titulo/Objetivo: Gene therapy for cystic fibrosis using adenovirus vector to replace defective CFTR gene in nasal epithelia.	I II	Fibrosis quística	Gene Replacement	Gen: CFTR; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In vivo; Ruta o vía: Intranasal; Célula diana: Células epiteliales de las vías aéreas; Nº de pacientes: 3; Fecha: Cerrado 1993		Efectos adversos: NR.  Efecto: Débiles signos de expresión génica.	
Zabner J, Couture LA, Gregory RJ, Graham SM, Smith AE, Welsh MJ. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. <i>Cell</i> 1993;75(2):207-16. (87)								



## ENFERMEDADES MONOGENICAS (6 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>The ADA human gene therapy clinical protocol. Hum Gene Ther. 1990;1(3):327-62. (103)</p> <p>Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. Science 1995;270(5235):475-80. (104)</p> <p>Dunbar C, Chang L, Mullen C, Ramsey WJ, Carter C, Kohn D et al. Treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) due to adenosine deaminase deficiency with autologous lymphocytes transduced with a human ADA gene. Hum Gene Ther. 1999 Feb 10;10(3):477-88. (105)</p> <p>Kohn DB, Hershfield MS, Carbonaro D, Shigeoka A, Brooks J, Smogorzewska EM et al. T lymphocytes with a normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood CD34+ cells in ADA-deficient SCID neonates. Nat Med 1998 Jul;4(7):775-80. (106)</p> <p>Roth DA, Tawa NE Jr, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. N Eng J Med 2001 Jun 7;344(23):1735-42. (83)</p>	<p>Investigador principal: Blaese RM, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; USA.</p> <p>Título/Objetivo: Treatment of Severe Combined Immune Deficiency (SCID) due to Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency with Autologous Lymphocytes Transduced with the Human ADA Gene: An Experimental Study.</p>	I	<p>Inmunodeficiencia severa combinada debido a la deficiencia de adenosindeaminasa.</p>	Gene Replacement	<p>Gen: Adenosine Deaminase (ADA) cDNA, Neomycin Phosphotransferase (NeoR) cDNA;                      Vector: Retrovirus;                      Cointervención: Ninguna;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Intravenosa;                      Célula diana: Células autólogas de sangre periférica, células CD34+ autólogas de sangre periférica, sangre del cordón, células de la placenta;                      N° de pacientes: 6;                      Fecha: Inicio 09-90, Abierto.</p>	2-(1990-07)	14	<p>Efectos adversos: Ninguno.</p> <p>Efecto: Claro incremento inmunológico en ambos pacientes, afectando al recuento de células T circulantes y las respuestas de células T y B. Efecto clínico no evaluado.</p>
<p>Roth DA, Tawa NE Jr, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. N Eng J Med 2001 Jun 7;344(23):1735-42. (83)</p>	<p>Investigador principal: Roth DA, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; USA.</p> <p>Título/Objetivo: A Phase I Safety Study of Autologous Transfected Human Fibroblasts Producing Human Factor VIII in Patients with Severe Hemophilia A.</p>	I	<p>Hemofilia A</p>	Gene Replacement	<p>Gen: Factor VIII cDNA;                      Vector: Electroporation, Plasmid DNA;                      Cointervención: Ninguna;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Implante intraperitoneal, Célula diana: Fibroblastos autólogos;                      N° de pacientes: NR: 6                      Date: Started 06-98, Open</p>	247-(1998-04)	367	<p>Efectos adversos: No se registraron efectos adversos severos.</p> <p>Efecto: En 4/6 pacientes los niveles plasmáticos de la actividad del factor VIII se incrementaron respecto a los observados antes del procedimiento. Esto coincidió con una disminución en el sangrado, en el empleo de factor VIII exógeno o ambos. En el paciente con los niveles más altos de actividad del factor VIII, los cambios clínicos duraron unos 10 meses.</p>

## ENFERMEDADES MONOGENICAS (7 de 7)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Brigham KL, Lane KB, Meyrick B, Sielenko AA, Strack S, Cannon DR et al. Transfection of nasal mucosa with a normal alpha1-antitrypsin gene in alpha1-antitrypsin-deficient subjects: comparison with protein therapy. Hum Gene Ther 2000 May 1;11(7):1023-32. (96)	Investigador principal: Brigham K, Clinical Research Center at Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee: USA.  Titulo/Objetivo: Expression of an Exogenously Administered Human Alpha-1-Antitrypsin Gene in the Respiratory Tract of Humans.	I	Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AAT)	Gene Replacement	Gen: Alpha-1 Antitrypsin (AAT) cDNA; Vector: Cationic Liposome Complex; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intranasal, Administración en el tracto respiratorio (Broncoscopia); Célula diana: Células del epitelio nasal y células del epitelio respiratorio; Nº de pacientes: 5; Fecha: Inicio 10-94. Cerrado.	70-(1994-03)	28	Efectos adversos: NR  Efecto: Se observa que la terapia génica de AAT es antiinflamatoria.
Hoogerbrugge PM, van Beusechem VW, Fischer A, Debreë M, le Daesi F, Pérignon JL. Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency. Gene Ther 1996;Feb;3(2):179-83. (101)	Investigador principal: Hoogerbrugge P, Dept. of Molecular Cell Biology, Medical Faculty, Leiden University, Leiden, The Netherlands;  Titulo/Objetivo: Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency.	I II	Immunodeficiencia severa combinada por déficit de adenosin-deaminasa (ADA)	Gene Replacement	Gen: ADA origen bovino conjugado con polieilenglicol Vector: Retrovirus; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Trasplante de médula ósea; Célula diana: CD34+BMC; Nº de pacientes: 3; Fecha: Iniciado, Abierto.		132	Efectos adversos: No se observó toxicidad.  Efecto: Los granulocitos y los monocitos transducidos presentes en la circulación 3 meses. Gen en médula ósea a los 6 meses en un paciente. No se detectó expresión del gen. Se cree que la falta de mieloablación (que se produjo en modelos animales), la administración de ADA bovino y el bajo número de células progenitoras transferidos pudo haber contribuido al bajo número de células transducidas en los pacientes.  Bajo estas condiciones, no se observó ventajas con la utilización de células progenitoras corregidas genéticamente.
Cavazzana-Calvo M, Haccin-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nussbaum P et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 2000 Apr 28;288(5466):669-72. (107)	Investigador principal: Alain Fischer, Hospital Necker-Enfants Malades, INSERM Unit 429, Paris Cedex, France.  Titulo/Objetivo: Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease.	I	Severe combined immunodeficiency (SCID)-X1	Gene Replacement??	Gen: Gamma C; Vector: Retrovirus; Cointervención: In vivo/in vitro: In Vitro; Ruta o vía: Intravenosa; Célula diana: Células CD34+. Nº de pacientes: 5; Fecha: Iniciado? Abierto.		427	Efectos adversos: No han sido observados efectos secundarios.  Efecto: Tras un seguimiento de 10 meses se observan células T y NK que expresan el transgen gamma c en 2 pacientes. Los recuentos y la función de las células T, B y NK incluyendo las respuestas específicas a antígenos similar al de niños control de la misma edad.  Se observa mejoría clínica: menos infecciones, crecimiento y desarrollo psicomotor normal.



## ENFERMEDADES INFECCIOSAS (1 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Zhang R, Yan J, Shahinian H, Amin G, Lu Z, Liu T et al. Pharmacokinetics of an anti-human immunodeficiency virus antisense oligodeoxynucleotide phosphorothioate (GEM 91) in HIV-infected subjects. Clin Pharmacol Ther 1995;58(1):44-53. (109)	Investigador principal: Zhang R, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Alabama at Birmingham, USA. Título/Objetivo: Study of pharmacokinetics of an anti-HIV antisense oligonucleotide phosphorothioate in HIV-infected subjects.	I	Virus de inmunodeficiencia humana.	Antisense oligonucleotide	Gen: Antisense Vector: None Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In vivo. Ruta o vía: Intravenosa. Célula diana: NR. Nº de pacientes: 6. Date: NR.			Efectos adversos: Ninguna. Efecto: Descrito oligonucleotido (derivado fosforotado) relativamente estable en plasma (bifásico, vida media de 0,18 y 26 horas tras el final de la infusión). No descrito efecto clínico.????
Riddell SR, Elliott M, Lewinsohn DA, Gilbert MJ, Wilson L, Manley SA et al. T-cell mediated rejection of gene-modified HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-infected patients. Nat Med 1996 Feb;2(2):216-23. (110)	Investigador principal: Riddell SR, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, USA. Título/Objetivo: Phase I Study to Evaluate the Safety of Cellular Adoptive Immunotherapy using Autologous Unmodified and Genetically Modified CD8+ HIV-Specific T Cells in HIV Seropositive Individuals.	I	Virus de inmunodeficiencia humana	Immunoterapia	Gen: Neomycin Phosphotransferase, Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase cDNA. Vector: Retrovirus. Cointervención: NR. In vivo/in vitro: In Vitro. Ruta o vía: Intravenosa. Célula diana: Linfocitos T CD8+ citotóxicos alógenicos. Nº de pacientes: 6. Fecha: Inicio 08-95. Abierto.	119-(1995-08)	211	Efectos adversos: Rechazo de las células modificadas genéticamente. Efecto: NR.
Macgregor RR, Boyer JD, Ugen KE, Lacy KE, Gluckman SJ, Bagarazzi ML et al. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. J Infect Dis 1998;178(1):92-100. (111)	Investigador principal: Macgregor RR, Departments of Medicine and of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA. Título/Objetivo: Phase I study to evaluate safety and immune responses of HIV patients to a DNA vaccine harbouring env and rev genes from HIV virus.	I	Virus de la inmunodeficiencia humana.	Immunoterapia/DNA vaccine	Gen: HIV env/rev. Vector: CMV promoter plasmid. Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In vivo. Ruta o vía: Inyección intravenosa. Célula diana: Linfocitos sanguíneos. Nº de pacientes: 15. Fecha: Report submitted october 1997			Efectos adversos: Ninguno. Efecto: NR.
Ugen KE, Nyland SB, Boyer JD, Vidal C, Lera L, Rasheid S et al. DNA vaccination with HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans. Vaccine 1998;16(19):1818-21. (112)	Investigador principal: Ugen KE, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA. Título/Objetivo: Phase I study to evaluate the safety and immune responses of HIV patients.	I	Virus de inmunodeficiencia humana	Immunoterapia/DNA vaccine.	Gen: HIV gp120. Vector: CMV promoter plasmid. Cointervención: Ninguna. In vivo/in vitro: In vivo. Ruta o vía: Intramuscular. Célula diana: Linfocitos. Nº de pacientes: 15. Date: Reported 1998			Efectos adversos: Ninguno. Efecto: Se ha documentado respuestas inmunes contra el gp120 y un derivado periférico. No se ha documentado efecto clínico.



## ENFERMEDADES INFECCIOSAS (3 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Laitinen M, Mäkinen K, Manninen H, Mäsi P, Kossila M, Agrawal RS et al. Adenovirus-mediated gene transfer to lower limb artery of patients with chronic critical leg ischemia. Hum Gene Ther 1998;9(10):1481-6. (116)	Investigador principal: Yia-Herftuula S, Molecular Medicine, Univ. of Kuopio, Kuopio, Finland. Título/Objetivo: To evaluate the safety and feasibility of catheter-mediated adenoviral gene transfer in human peripheral arteries.	I II	Enfermedad de las arterias coronarias.	Administración intraarterial directa del gen lacZ (beta-galactosidasa) mediante la perfusión con balloon catheter??	Gen: LacZ /VEGF. Vector: Lipofection, Adenovirus; Cointervención: NR In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intraarterial; Célula diana: Endotelio arterial; Nº de pacientes: 8? Fecha: Iniciado, Cerrado??		299	Solo se han publicado los resultados con lacZ. Efectos adversos: No se han documentado efectos adversos severos. Efecto: La transferencia genética se realizó con éxito en 6 de los 8 pacientes. La eficiencia de la transferencia genética osciló entre 0.04-5% de todas las células arteriales.
Isner JM, Walsh K, Symes J, Pleczek A, Takeshita S, Lowry J et al. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. Hum Gene Ther 1996 May 20;7(8):959-88. (118)	Investigador principal: Isner JM, St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University, Boston, Massachusetts; USA. Título/Objetivo: Arterial Gene Transfer for Therapeutic Angiogenesis in Patients with Peripheral Artery Disease.	I	Enfermedad de arterias periféricas	Administración intraarterial de DNA recombinante con $\lambda$ hydrogel/DNA-coated balloon catheter? en la arteria poplitea. Transferencia del gen VEGF para estimular la formación de colaterales.	Gen: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) cDNA; Vector: Plasmid DNA; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intraarterial; Célula diana: Células del endotelio vascular; Nº de pacientes: 18 Fecha: Inicio 11-94, Abierto.	88(1994-09)	137	Efectos adversos: Algunos casos de angiomas en araña y edema. Efecto: Incremento de la formación de colaterales, aumento del flujo sanguíneo periférico, curación de las úlceras en los miembros y riesgo menor de amputación de los miembros en la mayoría de los pacientes.
Isner JM, Baumgartner I, Rault G, Schainfield R, Blair R, Manor O et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. J Vasc Surg 1998;28(6):964-73. (120)	Investigador principal: Isner JM, St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; USA. Título/Objetivo: Accelerated Re-endothelialization and Reduced Neointimal Thickening Following Catheter Transfer of phVEGF165.	I	Reestenosis	Intraarterial administration of naked plasmid DNA encoding VEGF to balloon-dilated coronary artery with a hydrogel/DNA-coated balloon. Examinar si la transferencia de VEGF estimula de nuevo la endotelización y reduce el engrosamiento de la íntima y además, reduce la incidencia de reestenosis.	Gen: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) cDNA; Vector: Plasmid DNA; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intraarterial; Célula diana: Células del endotelio vascular; Nº de pacientes: 11; Fecha: Inicio 08-95, Abierto.	118(1995-08)	138	Efectos adversos: Ninguno. Efecto: Se redujo la incidencia de reestenosis y el desarrollo de hiperplasia de la íntima.
Isner JM, Walsh K, Rosenfield K, Schainfield R, Asahara T, Hogan K et al. Arterial gene therapy for reestenosis. Hum Gene Ther 1996 May 20;7(8):989-1011. (BASE DATOS WILEY ESTA PUBLICACION COMO PROTOCOLO???) MISMA QUE LA OTRA?	Investigador principal: Isner JM, St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; USA. Título/Objetivo: Accelerated Re-endothelialization and Reduced Neointimal Thickening Following Catheter Transfer of phVEGF165.							

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS (4 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Laitinen M, Makinen K, Manninen H, Mäsi P, Kossila M, Agrawal RS et al. Adenovirus-mediated gene transfer to lower limb artery of patients with chronic critical leg ischemia. Hum Gene Ther 1998; Jul 1-9(10):1481-6.	Investigador principal: Yia-Herttuola S, Molecular Medicine, Univ. of Kuopio, Kuopio, Finland;  Titulo/Objetivo: Adenovirus-mediated gene transfer to lower limb artery of patients with chronic critical leg ischemia.	I II	Enfermedad de arterias periféricas.		Gen: LacZ / VEGF; Vector: Lipofectión; Cointervención: NR; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intraarterial; Célula diana: Endotelio arterial; Nº de pacientes: 15; Fecha: Inicio 03-96; Abierto.		298	Efectos adversos y efecto como Wiley= 299

## OTRAS ENFERMEDADES

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
<p>Aebischer P, Pochon NA, Heyd B, Deglon N, Joseph JM, Zum AD et al. Gene therapy for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using a polymer encapsulated xenogenic cell line engineered to secrete hCNTF. Hum Gene Ther 1996 May 1;7(7):851-60. (122)</p> <p>Aebischer P, Schlupe M, Deglon N, Joseph JM, Hirt L, Heyd B et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients [published erratum appears in Nat Med 1996 Sep;2(9):1041]. Nat Med 1996 Jun;2(6):696-9. (123)</p>	<p>Investigador principal: Aebischer P, Lausanne Univ. Medical School, Switzerland;</p> <p>Título/Objetivo: Gene Therapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Using a Polymer Encapsulated Xenogeneic Cell Line Engineered to Secrete hCNTF.</p>	<p>I</p> <p>II</p>	<p>Esclerosis lateral amiotrófica</p>	<p>Terapia génica con citokinas</p>	<p>Gen: CNTF;                      Vector: Transfección;                      Cointervención: NR;                      In vivo/in vitro: In Vitro;                      Ruta o vía: Intratecal;                      Celula diana: Cell Line (BHK);                      Nº de pacientes: 12;                      Fecha: Iniciado, Abierto.</p>		2	<p>Efectos adversos: En 2 pacientes los seca leve. No se observó pérdida de peso importante en ningún paciente ni la aparición de respuesta en fase aguda.</p> <p>Efecto: Se pudo observar dosis significativas y medibles de CNTF en el sistema nervioso central durante más de 17 semanas. No fue documentado el efecto clínico.</p>

## ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA (1 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Izquierdo M, Cortes ML, Martín V, de Felipe P, Izquierdo JM, Perez-Higueras A, Paz JF, Isla A, Blazquez MG. Gene therapy in brain tumours: implications of the size of glioblastoma on its curability. Acta Neurochir. Suppl.(Wien). 1997;68:111-7. (124)	Investigador principal: Izquierdo M, Dpto Biología Molecular/Centro Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. Título/Objetivo: Combination of gene therapy & surgery of large tumors;	I II	Glioblastoma	Pro-fármaco (gen suicida)	Gen: Timidín Kinasa del virus herpes simple; Vector: Retroviral Vector Producing Cells; Cointervención: Ninguna?; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 2;??? Fecha: Iniciado, Abierto.		139	Efectos adversos: NR. Efecto: Los dos pacientes solo crecimiento residual del tumor. Vivos 11-21 meses después del tratamiento.
No hay publicaciones	Unicéntrico nacional. Investigador principal: Dr. Abad, H. Trias i Pujol de Badalona (Barcelona) Patrocinador: Aventis-Pharma Título/Objetivo: Ensayo en fase I de la tolerancia y la eficacia de inyecciones intratumorales (IT) de dosis crecientes de un vector adenovirico que contiene el gen p53 de tipo salvaje (AD5CMV-p53) en 24 pacientes con carcinoma colorrectal avanzado pero resecable.	I II	Carcinoma colorrectal avanzado	Gen supresor de tumores	Gen: p53 cADN; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 24; Situación: En marcha.			Efectos adversos: No se dispone de resultados. Efecto: No se dispone de resultados.
Jarrad Goodwin W, Esser D, Clayman GL, Nemunaitis J, Yver A, Dreiling LK. Randomized Phase II Study of Intratumoral Injection of Two Dosing Schedules Using a Replication-Deficient Adenovirus Carrying the P53 Gene (AD5CMV-P53) in Patients with Recurrent/Refractory Head and Neck Cancer. ASCO 1999. (125)	Multicéntrico, internacional. Investigadores principales en España: Dr. Baselga (H. Valle de Hebron de Barcelona), Dr. Diaz-Rubio (H. Clínico de Madrid), Dr. Cortés (H. 12 de Octubre de Madrid) y Dr. Germá (I.C.O de Barcelona) Patrocinador: Aventis-Pharma Título/Objetivo: Ensayo en fase II, multicéntrico abierto y randomizado para evaluar la eficacia y seguridad de dos regimenes de tratamiento del Ad5CMV-p53 administrado a través de inyecciones intratumorales en carcinoma escamoso de cabeza y cuello.	II	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	Gen supresor de tumores	Gen: p53 cAD; Vector: Adenovirus; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: inyección intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 97 (en 71 se puede valorar la respuesta del tumor) Situación: Estudio finalizado.	214-(1997-09)	337	Efectos adversos: No severos; Fiebre y escalofríos de ligero a moderado (63%) y dolor en el lugar de la inyección (39%). Efecto: 4/71 CR (2 confirmado po biopsia abierta), 6/71 PR (2 respuesta menor), 18 lesiones estables durante 3-7 meses. Mejoría clínica de los síntomas en 7 pacientes: mejora de la ingesta (n=3), mejora del habla (n=2) y mejora de la movilidad del cuello (n=2)

## ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA (2 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
Constela-Figueras M, Betticher DC, Del Campo JM, Hitt R, Rochlitz C, Dhondt V et al. A Phase II Trial of Ad5CMV-p53 as a Single Agent in Recurrent/Refractory Head and Neck Cancer Examining Vector Biodistribution and Horizontal Transmission Under Normal Life Conditions. ASCO 1999. (126)	Multicéntrico, internacional. Investigadores principales en España: Dr. Del Campo (H. Valle de Hebrón de Barcelona), Dr. Diaz-Rubio (H. Clínico de Madrid), Dr. Cortés (H. 12 Octubre de Madrid), Dr. Guillem (I.V.O de Valencia), Dr. Germá (I.C.O de Barcelona) y Dr. Constenla (H. Montecelo de Pontevedra) Patrocinador: Aventis-Pharma. Título/Objetivo: Ensayo en fase II multicéntrico, abierto y randomizado para evaluar la biodistribución y transmisión, eficacia y seguridad de dos regímenes de tratamiento del Ad5CMV-p53 administrado mediante inyecciones intratumorales en 40 pacientes evaluables con carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado.	II	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	Gen supresor de tumores	Gen: p53 cADN; Vector: Adenovirus; Cointervención: In vivo/in vitro: Ruta o vía: Inyección intratumoral; Célula diana: Tumor; Nº de pacientes: 24; Situación: Estudio finalizado.			Efectos adversos: Dolor, fiebre, escalofríos, y edema, de ligero a moderado en la mayoría de los pacientes. No efectos adversos severos.  Efecto: No se dispone de resultados.
No hay publicaciones	Multicéntrico, internacional. Investigadores principales en España: Dr. Genvantes (H. Clínico de Valencia), Dr. Guillem (I.V.O de Valencia), Dr. Cortés (H. 12 Octubre de Madrid), Dr. Barnadas (H. Trias i Pujol de Badalona), Dr. Trigo (H. Vall de Hebrón de Barcelona), Dr. Fonseca (H. Clínico de Salamanca), Dr. Constenla (H. Montecelo de Pontevedra), Dr. Carrato (H. General de Elche) Patrocinador: Aventis-Pharma. Título/Objetivo: Ensayo en fase II, multicéntrico, abierto y randomizado para comparar la supervivencia global y seguridad de la administración intratumoral semanal de RPR/INGN (Ad5CMV-p53) versus metotrexate en 240 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/refractario sin opción terapéutica estándar.	III	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/refractario	Gen supresor de tumores	Gen: p53 cADN; Vector: Adenovirus serotipo 5; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In Vivo; Ruta o vía: Inyección intratumoral; Célula diana: No registrado; Nº de pacientes planeado: 240; Situación: Estudio en marcha.	366-(1999-12)	517	Efectos adversos: No se dispone de resultados.  Efecto: No se dispone de resultados.

## ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA (3 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
No hay publicaciones	<p>Multicéntrico, internacional. Investigadores principales en España: Dr. Guillem (I.V.O de Valencia), Dr. Consentia (H. Montecelo de Pontevedra), Dr. Cortés (H. 12 de Octubre de Madrid), Dr. Germa (I.C.O de Barcelona), Dr. Pérez Gascón (H. Clínico de Barcelona), Dr. Lobo (Fundación Jiménez Díaz de Madrid) Patrocinador: Aventis-Pharma.</p> <p>Título/Objetivo: Ensayo en fase II, multicéntrico, abierto y randomizado para comparar la eficacia y seguridad de AdSCMV-P53 administrado mediante inyecciones intratumorales en combinación con quimioterapia versus quimioterapia en 288 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente.</p>	III	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente	Gen supresor de tumores	<p>Gen: p53 cADN; Vector: Adenovirus serotipo 5; Cointervención: Ninguna; In vivo/in vitro: In vivo; Ruta o vía: inyección intratumoral; Célula diana: No registrado; Nº de pacientes planeado: 288 Situación: Planificado.</p>	412-(2000-09)		<p>Efectos adversos: No se dispone de resultados. Efecto: No se dispone de resultados.</p>
No hay publicaciones	<p>Investigadores principales: Jesús Prieto Valtuena y Bruno Sangro Gómez-Acebo (Clínica Universitaria de Navarra) Lugar del estudio: Clínica Universitaria y Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Patrocinador: Antibióticos Farma.</p> <p>Título/Objetivo: Ensayo en fase I de la terapia génica del cáncer de páncreas mediante la administración intratumoral de TK99JUN (Vector adenoviral portador del gen de la timidin kinasa del virus herpes simple)</p>	I	Cáncer de páncreas	Pro-fármaco	<p>Gen: Timidín Kinasa del virus herpes simple. Vector: Adenovirus. Cointervención: Ganciclovir. In vivo/in vitro: Ganciclovir via intravenosa. Ruta o vía: Intratumoral. Ganciclovir via intravenosa. Nº de pacientes previsto: 12 (pacientes con cáncer de páncreas no susceptibles de tratamiento con intención curativa) Fecha: Inicio en abril de 2001. Fecha prevista de finalización: Septiembre de 2002.</p>			<p>Efectos adversos: Efecto:</p>



## ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA (4 de 4)

PUBLICACIÓN	PROTOCOLO	FASE	PATOLOGÍA	PRINCIPIO	DETALLES PROTOCOLO	NIH#	WILEY#	RESULTADOS
No hay publicaciones	Investigadores principales: Jesús Prieto Valtierra y Bruno Sangro Gómez-Acebo (Clínica Universitaria de Navarra) Lugar del estudio: Clínica Universitaria y Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Patrocinador: Antibióticos Farma. Título/Objetivo: Ensayo en fase I de la terapia génica del hepatocarcinoma mediante la administración intratumoral del TK99UN (vector adenoviral portador del gen de la timidín kinasa del virus herpes simple)	I	Hepatocarcinoma	Pro-fármaco	Gen: Timidín kinasa del virus herpes simple. Vector: Adenovirus. Cointervención: Ganciclovir. In vivo/in vitro: Ruta o vía: Intratumoral. Administración intravenosa de ganciclovir. Nº de pacientes previsto: 12 pacientes con hepatocarcinoma no susceptibles de tratamiento con intención curativa. Fecha: Iniciado? Previsto inicio en febrero de 2001 y finalización en septiembre de 2002.			Efectos adversos: Efecto:
No hay publicaciones	Investigador principal: Ignacio Melero (Clínica Universitaria de Navarra) Lugar del estudio: Clínica Universitaria y Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Patrocinador: Antibióticos Farma. Título/Objetivo: Ensayo en fase I de la terapia génica de carcinomas digestivos metastásicos mediante la administración intratumoral de células dendríticas autólogas transfectadas in vitro mediante AF-IL12 (vector adenoviral portador de los genes de la interleuquina 12)	I	Carcinomas digestivos metastásicos (en particular cancer colorrectal, pancreático, hepatocarcinoma y colangiocarcinoma)	Inmunoterapia	Gen: Interleukina-12 Vector: Adenovirus Cointervención: No In vivo/in vitro: In vitro Ruta o vía: Intratumoral Célula diana: Nº de pacientes: 15 pacientes con carcinomas digestivos metastásicos. Fecha prevista de inicio: Abril de 2001 y finalización: noviembre de 2002.			