

Terapia genikoa: oinarriak eta erabilera terapeutikoak

Gene therapy: overview and therapeutic applications

Mikel Urretavizcaya¹, Miren Josune Garcia¹, Leire Ulacia¹, Aitziber Lizardi², Maitane Umerez³,
June Landa¹, Larraitz Leunda¹, Idoia Beristain⁴, Miren Ercilla³

¹Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

²Elizondoko Lanbide Eskola

³Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

⁴Zumarraga Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

mikel.urretavizcayaanton@osakidetza.eus

Laburpena

Terapia genikoa medikuntza modernoaren ikuspegi iraultzailea da, gaixotasunak bere erro genetikotik tratatzeko aukera ematen duena. Zelula somatikoen material genetikoa eraldatzean, terapia honen helburua mutazioak zuzentzea, gene akastunak isilaraztea edo falta diren geneak ordezkatzeta da. Gaur egun, estrategia nagusien artean daude RNAREN interferentzia bidezko isiltze genikoa, geneen gabeziak osatzeko transgeneen erabilera eta genomaren edizio zehatza diseinuko nukleasak erabiliz.

Geneen transferentzia bektore birikoen edo ez-birikoen bidez lortzen da, metodo fisiko-kimikoak edo biologikoak erabiliz. Ex vivo terapia genikoan zelulak laborategi batean manipulatu dira gorputzean berriro sartu aurretik; askotan zelula ama hematopoietikoa dira estrategia honen jomuga, gaitz hematologikoak eta urritasun immunologikoak tratatzeko. Aitzitik, in vivo ikuspegian, aldaketa genetikoa zuzenean gaixoaren gorputz barnean gertatzen dira, gene akastun jakin baten kopia normal bat xede-zeluletara helaraziz.

Hasiera batean, terapia genikoak desordena monogeniko hereditarioen tratamendurako potentzial esanguratsua erakutsi zuen. Gaur egun, hartutako gaixotasunetara ere zabaldu da ikuspegia, hala nola minbizira, hartutako immunoeskasiaren sindromera eta gaixotasun neurodegeneratiboetara. Nolanahi ere, erronka garrantzitsuak daude oraindik ere, hala nola xede-zelulei geneak modu eraginkorrean eta seguruan ematea eta albo ondorioak eta kostu handiak murriztea. Lerro germinaleko terapia genikoari dagokionez, etorkizuneko belaunaldiei eragiten diena, kontsiderazio etiko sakonak eta gainbegiratze zorrotza behar dira erabilera arduratsua bermatzeko.

Arloaren ezagutzak eboluzionatzen jarraitzen du, segurtasuna, eraginkortasuna eta irisgarritasuna hobetzeko ahaleginekin. Oraindik oztopo handiak dauden arren, terapia genikoak etorkizun handia du gaixotasun konplexuei heltzeko eta horiek tratatzeko modua iraultzeko. Hortaz, osasun-arloko profesionalok eguneratuta egon behar dugu, eta terapia genikoaren oinarriak eta haren erabilgarritasun terapeutikoak ezagutu behar ditugu. Artikulu honetan, informazio garrantzitsuena laburbiltzen saiatuko gara.

Mikel Urretavizcaya, Miren Josune Garcia, Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Idoia Beristain eta Miren Ercilla

Gako-hitzak: terapia genikoa, terapia aurreratuko sendagaiak, desordena genetikoak, terapeutika, berrikuntza medikoa.

Abstract

Gene therapy represents a revolutionary vision of modern medicine, enabling diseases to be treated at their genetic root. By modifying the genetic material of somatic cells, this therapy aims to correct mutations, silence defective genes, or replace missing ones. Current strategies include gene silencing through RNA interference, using transgenes to compensate for deficiencies in certain genes, and precise genome editing with engineered nucleases.

Gene transfer is achieved using viral or non-viral vectors, employing physicochemical or biological methods. In ex vivo gene therapy, cells are manipulated in a laboratory before being reintroduced into the body; hematopoietic stem cells are often the target of this approach to address hematologic conditions and immune deficiencies. Conversely, the in vivo perspective involves making genetic modifications directly within the patient's body, delivering a normal copy of a defective gene to target cells.

Initially, gene therapy demonstrated significant potential for treating hereditary monogenic disorders. Today, its scope has expanded to include acquired diseases such as cancer, acquired immunodeficiency syndrome, and neurodegenerative diseases. Nevertheless, major challenges remain, such as achieving efficient and safe gene delivery to target cells, reducing side effects, and addressing high costs. Germline gene therapy, which affects future generations, requires profound ethical considerations and strict oversight to ensure responsible use.

The field continues to evolve, with efforts aimed at improving safety, efficiency, and accessibility. Although significant obstacles remain, gene therapy holds great promise for tackling complex diseases and transforming their treatment paradigm. Hence, health professionals must stay up to date and understand the principles of gene therapy, along with its therapeutic applications. This article aims to summarize the most relevant information.

Keywords: gene therapy, advanced medicinal products, genetic disorders, therapeutics, medical innovation

1. Sarrera

Giza gorputza 4×10^{13} zelula inguruk osatzen dute, eta bakoitzak aurrez definitutako rola betetzen ditu gu bizirik eta erabat funtzional mantentzeko. Zelulen funtzioa eta xedea gure genomaren kodetze eta ez-kodetze-eremuetan daude zehaztuta, batez ere zelula-nukleoaren barruan. Geneak, genomaren unitate kodetzaileak, RNA mezulari (RNAm) gisa kopiatu eta prozesatzen dira, eta azken horrek proteinen ekoizpena gidatzen du. Bi prozesu horiek, transkripzioa eta itzulpena izenekoak, oso araututa daude.

Genoman gertatzen diren aldaketek gene batek bere funtzioa irabaztea edo galtzea, genearen erregulazioan aldaketak ematea edo gene-produktu jakin baten kantitatean aldaketak izatea ekar dezakete. Aldaketa horiek zelulen biziraupenean edo organoen funtzioan eragin dezakete, eta, beraz, gizabana-koaren osasunean(1).

2. Gene-terapia ulertzea

Azken aurrerapen zientifikoaren ondorioz, material genetikoak zelula somatikoetan sartzeko teknika berritzaileak sortu dira, terapia genikoa sortuz. Ikuspegi horrek mutaturako geneak gehitzea, ezabatzea edo konpontzea dakar helburu terapeutiko, prebentibo edo diagnostikoekin(2).

Zelula-lerro germinalean oinarritutako terapia genikoak ez bezala, zelula-lerro somatikoan ezarritako aldaketek tratatutako gizabanakoari soilik eragiten diote, etorkizuneko belaunaldiei eragin gabe. Ondorioz, hau da aplikazio kliniko gehienetan erabiltzen dena(2).

3. Teknika desberdinak: isilaraztea, ordezkatzeta eta editatzea

Gene-terapia hiru estrategia nagusiren bidez gauzatzen da(2,3):

- **Geneak isilaraztea:** geneen adierazpena murrizten da RNA interferentzia bidez, hainbat metodo erabiliz. RNAm isilarazteko eta proteinen ekoizpena erregulatzeko, hainbat teknika erabil daitezke, besteak beste: kontrako zentzuko oligonukleotidoak, mikro-RNA, RNA interferente txikia eta urkila laburreko RNA.
- **Geneak ordezkatzeta:** gene exogeno bat (transgenikoa) txertatzen da pazientearengandik (autologo) edo emaile batengandik (alogenikoa) jasotako zeluletan, falta den edo akastuna den gene baten gabezia osatzeko, eta, horrela, falta den proteinaren ekoizpen iragankor edo iraunkorra ahalbidetzeko.
- **Geneak editatzea:** gaixotasunak eragiten dituzten mutazioak zuzenean konpontzea du helburu, eta, horretarako, sekuentzia genomiko espezifikoak aldatzen ditu, ingeniartzeko nukleasak edo bakterianoak erabiliz. Nukleasa programagarri horien artean daude ZFN, TALEN eta CRISPR/Cas teknikak, genomak aldaketa zehatzak egitea ahalbidetzen dutenak.

4. Geneak transferitzeko metodoak

Terapia geniko eraginkorrerako, ezinbestekoa da DNA eraldatua zelula objektiboetan sartzeko metodo seguru eta eraginkor bat aukeratzea.

Bakterioek, baldintza jakin batzuetan, inguruneko DNA zuzenean xurga dezaketen arren (transformazioa), zelula gehienek barneratze-sistema bat behar izaten dute, DNAREN tamaina handia, izaera hidrofilikoa eta karga negatiboa direla eta. Bektore birikoak edo ez-birikoak erabiliz, zeluletan eraldatutako geneak indarrez entregatzeko prozesu honi transfekzioa esaten zaio, eta teknika fisiko, kimiko edo biologikoen bidez lor daiteke(1,2):

- **Metodo fisiko-kimikoak:** indar fisiko edo konplexu kimikoen eraketa baliatzen dute, material genetikoak zelula-mintzak zeharka ditzan eta errazago barnera dadin. Teknika fisikoen artean elektroporazioa, biolistika, mikroinjekzioa, laserrak, beroa, ultrasoinuak eta transferentzia hidrodinamikoa daude. Teknika kimikoek kaltzio fosfatoa, DAE-dextranoak, liposomak eta nanopartikulak erabiltzen dituzte geneak barneratzeko.
- **Metodo biologikoak:** gero eta gehiago erabiltzen dira birusak geneak transferitzeko, prozesuari transdukzioa esaten zaio. Bektore birikoek, hala nola adenobirikoek, adeno-asoziatuek, erretroviralek eta lentibiralek, eboluzioz optimizatutako estrategia birikoak ustiatzen dituzte DNA zeluletan sartu eta nukleo barrenera eramateko. Birus batzuk genoma anfitrioian integratzen dira, geneen adierazpen egonkorra emanez; integratzen ez diren beste birus gutxi batzuk, berriz, episomalak dira, eta zelulak zatitu ahala, haien adierazpena murriztu egiten da. Bektoreen eraginkortasunerako alderdirik garrantzitsuenak honako hauek dira: karga genetikoaren babesak, helmugako eremu zehatzean sartzeta eta erantzun immunologiko eta genotoxiko baxuak eragitea(4).

Mikel Urretavizcaya, Miren Josune Garcia, Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Idoia Beristain eta Miren Ercilla

Metodo bat ere ez dator premia guztiekin bat: kostua, erreproduzigarritasuna, toxikotasuna, banaketa mekanismoa, erabiltzeko erraztasuna eta eraginkortasuna bezalako faktoreek gidatuko dute transferentzia-metodoaren hautaketaprosesua.

5. Ex vivo eta in vivo genetransferentzia

Zelula somatikoetan oinarritutako terapia genikoa bi kategoriatan sailka daiteke(2,5):

- **Ex vivo:** Geneen manipulazioa gorputzetik kanpo egiten da, kanpo ingurunean. Gaixoaren zelulak bildu, kultibatu, laborategi batean eraldatu eta berriro ere gorputzean sartzen dira.
- **In vivo:** Aldaketa genetikoak gaixoaren gorputz barnean gertatzen dira zuzenean, gene akastun jakin baten kopia normal bat xedezeluletara helaraziz. Entrega hori, bide lokaletik edo sistemikotik eman daiteke.

In vitro manipulazioak zelula eraldatuak hautatu eta probatzeko aukera handiagoa eskaintzen du. In vivo emateak, berriz, zelulak bere ingurune naturalean mantentzen ditu, ingurumen-estresak jasateko arriskuak txikiagotuz eta ondorioz, estres genotoxikoa murriztuz(3).

6. Helburu terapeutikoak eta gene-transferentziarako administrazio bideak

Ex vivo terapia genikoa aproposa da organo espezifikoetarako, hala nola begietako zeluletarako edo Zelula Ama Hematopoietikoetarako (ZAH edo ingelesezko Hematopoietic Stem Cells, HSCs). Aldiz, ez da egokia gorputz osoko edo barne-organoetako tratamendurako (birikak, bihotza edo garuna)(6).

Ex vivo terapia genikorako, ZAHak hautatu ziren lehen abiapuntu gisa, transplante alogenikoen bidez gaitz hematologikoen tratamenduan aurretik lortutako esperientzia handiagatik. Ex vivo-ingeniaritzan oinarritutako transplante autologoen, alotransplante klasikoekiko hainbat abantaila eskaintzen dituzte, besteak beste: emale histobateragarri baten beharra ezabatzea, mentu versus ostalari gaixotasuna saihestea eta bizitza osoko immunoezabatzaileen beharra murriztea. Ondorioz, genetikoki aldatzen diren ZAH autologoak, desordena hematologikoei eta aberrazio immunologikoei aurre egiteko gene-terapiaren etorkizun handieneko ikuspegizat hartzen dira(7).

Terapia hori egiteko, ZAH autologoak pazientearengandik jaso behar dira. Hori egiteko bi modu daude: batetik, gandor iliakoetan xurgapen ugari eginuz, edo, bestetik, leukoferesiaren bidez, hazkunde-faktoreak eta zitozinen antagonistak eman ondoren. Bildutako zelulak CD34+ zelulekin aberastu, zitozinekin kultibatu eta genetikoki eraldatzen dira. Azken horretarako hainbat metodo daude: alde batetik, bektore gammaretobiralak edo lentibiralak baliatuz, eta bestetik geneak editatzeko teknikak erabiliz, hala nola ZFN, CRISPR/Cas edo TALEN teknikekin(8).

Eraldatutako zelulak eman aurretik, pazienteek normalean kimioterapia edo immunoezabatzaileak jasotzen dituzte hezur-muinean lekua garbitzeko, dauden ZAHak agortuz. Pauso honek espazioa egiten laguntzen du, ex vivo eraldatutako zelulak hobeto txertatu daitezen. Ondoren, amaierako produktu terapeutikoa, genetikoki zuzendutako zelulak dituen, zain barnetik ematen zaio pacienteari, berehala edo kriokontserbatu eta desizoztu ondoren(8,9).

In vivo terapia genikoa hainbat bidetatik eman daiteke, helburuaren arabera. Ahotik hartzea eraginkorra da helburu gastrointestinaletarako. Benabarnetik emanez gero, hainbat organo eta zelulatara deriba daiteke, bektoreen azaleko konektoreak egokituz. Hala ere, ondorio orokorrak mugatzeko, tokiko administrazioa lehenesten da askotan. Tokiko administrazio hori bide baskularren bidez lor daiteke, hala nola gibela, pankrea, itsua edo burmuinera arteria barrutik sartzea. Bestalde, bide ez-baskularrak erabil daitezke, hala nola inhalazioa, bide intranasala edo injekzio zuzenak (adibidez, muskulu barnekoak edo garun-sistema bentrrikularrekoak)(2).

7. Praktika klinikoan izan ditzakeen onurak eta erabilerak

Terapia genikoak abantaila handiak ditu ohiko tratamenduen aldean. Ikuspegia, funtsean, desberdina da beste mota bateko terapia gehienekin alderatuta, gaixotasunaren azpiko kausa tratatzea baita haren helburua, sintomen orde. Administrazio bakar baten bidez sendabide iraunkor bat izateko aukerak oso erakargarri egiten du terapia genikoaren kontzeptua.

Duela ia berrogeita hamar urte proposatu zen lehen aldiz desordena monogeniko hereditarioak tratatzeko: gene akastunak ordezkatzeko epe luzerako irtenbide posible bat ematen du, alterazio genetikoak dituzten pazienteei bizitza osasuntsu bat bizitzeko aukera ematen diena. Testuinguru horretan, osasun-eremuan jada erabiltzen da mutazio genetikoak zuzentzeko alterazio hereditarioetan, hala nola hemofilian, familiako fibrosi kistikoan, talasemian, hiperkolesterolemian, RPE65 genearekin lotutako gaixotasun erretinianoan, Leberren sortzetiko amaurosan, distrofia erretinianoan, etab.

Handik gutxira, erabilera-ikuspegia zabaldu zen, eta hartutako gaixotasunen tratamenduan aplikatzen hasi zen, hala nola minbiziaren tratamenduan. Duela gutxi, CAR-T terapia genikoa minbiziaren aurkako tratamendu itxaropentsua bihurtu da. Emaitza onak izan ditu leuzemia linfoblastiko akutuaren eta B zelula handien linfomaren tratamenduan, berrerortzearen edo errefraktariotasunaren testuinguruan, non Sendagaien Europako Agentziak (EMA) onartutako bi CAR-T erabiltzen diren: Kymriah eta Yescarta terapiak.

Terapia genikoak hartutako immunoeskasiaren sindromea (HIES) tratatzeko potentziala ere eskaintzen du. Ikerketa batzuen arabera, CCR5 hartzailerik gabeko ama zelula hematopoietikoek, giza immunoeskasiaren birusa (GIB) T zeluletan sartzeko funtsezko hartzaile hori ez dutenez, GIBarekiko erresistentea den hematopoiesia eman dezakete. Horrek GIBarekiko erresistenteak diren T zelulak eragin ditzake infektatutako pertsonengan(5,10).

Azkenik, terapia genikoak etorkizun handia du gaixotasun neurodegeneratiboak tratatzeko, hala nola Parkinsona eta Alzheimerra. Ikuspegi horrek onura terapeutikoak ekar ditzake hainbat bitartekoren bidez, hala nola neurorestaurazioa, neurobabesa, mekanismo patogenikoaren zuzenketa zuzena eta sintomen kontrola(2).

8. Arrisku potentzialak eta gogoeta etikoak

Onura terapeutiko ugari dituen arren, albo-ondorio batzuk eta desabantaila batzuk baditu ere. Gehien erabiltzen diren birusek, hala nola erretrobirusak eta adenobirusak, mutagenesi-arriskua dakarte, objektiboak ez diren zeluletan integratu baitaitezke eta nahi ez diren aldaketak eragin baititzakete gorputz ostalarian. Kasu batzuetan, terapia genikoak erantzun immunogeniko akutuak ere sortzen ditu, hala nola sukarra, hotzikarak eta odol-zirkulazioaren dinamikaren alterazioa. Gainera, terapia genikoak albo ondorio larriak eragin ditzake, leuzemia garatzeko aukera barne(2).

Etikoki, lerro germinaleko aldaketa genetikoak, heredagarriak diren geneei eragiten dietenak, ahalik eta gehien gainbegiratu behar dira, baimenik gabeko erabilera edo erabilera desegokia izateko arriskua baitago. Ondorioz, lerro germinaleko terapia genikoak erronka etiko garrantzitsuak ditu erabilera klinikorako. Gaur egun, zelula somatikoetan oinarritutako gene-terapia da gehien erabiltzen dena praktika klinikoan, efektu terapeutikoak gizabanakoari mugatzen baititzio, ondorengoei eragin gabe. Ikuspegi horrek profil etiko seguruagoa eta onarpen handiagoa eskaintzen du osasun-komunitatean(2).

Mikel Urretavizcaya, Miren Josune Garcia, Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Idoia Beristain eta Miren Ercilla

9. Baimentzeko prozedura

Beren berritasuna, konplexutasuna eta erronka teknikoak direla eta, Terapia Aurreratuko Sendagaiak (TAS) araudi espezifikoak eta bateratuak bete behar dituzte. Industrialki fabrikatutakoek, EMAREN bidez erregulatutako merkaturatze baimen zentralizatua behar dute. 2009an, Terapia Aurreratuen Batzordea sortu zen, 1394/2007 (EE) Erregelamenduari jarraiki. Batzorde honek TASen kalitatea, segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzen ditu, eta irizpen bat ematen du Giza Erabilerako Medikamentuen Batzordeak azken onarpena eman diezaion.

Erregelamendu horrek 2001/83/EE Zuzentaraua ere aldatzen du, ospitale espezifikoetan banakako pazienteentzat noizbehinka prestatutako TASentzako salbuespen jakin batzuk ahalbidetzeko, "ospitale-salbuespena" izenez ezagutzen dena. Klausula hori aplikagarria denetan, agintari nazionalek kudeatzen dute baimena. Espainian, adibidez, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS) da arduraduna. 477/2014 Errege Dekretuaren arabera, industrialak ez diren TASek trazabilitate eta farmako zaintza baldintza espezifikoak bete behar dituzte AEMPSren erabilera klinikorako baimena lortzeko.

10. Praktika klinikoan aplikatzeko gogoeta praktikoak

Ex vivo terapia genetikoek aurrera egin ahala, hedapenerako erronka garrantzitsu bat produktu zelular eraldatuak fabrikatzeko ikuspegia aukeratzea izango da. Bi eredu nagusi eztabaidatzen dira: fabrikazio zentralizatua edo deszentralizatua(7).

- Eredu zentralizatua: egungo estrategiak fabrikazio-instalazio zentralizatuen eta gaixotasun eta terapia genetiko jakin batzuetan espezializatzen diren zentro kopuru mugatu baten mende egon ohi dira (8). Eredu honetan, zelulak pazientearengandik edo emailearengandik jasotzen dira ospitale lokal batean, eta eraldaketa genetikoa egiteko zentro zentralizatu batera bidaltzen dira. Gero, izoztutako produktua ospitalera bidaltzen da berriro, non desizoztu egin behar den gaixoari eman aurretik. Eredu horrek loteen kalitate-kontrola bermatzen du, baina mugak ere baditu: distantzia geografikoak erantzuteko gaitasuna murriztu dezake, eta pertsonalizazioa mugatua izaten da(7). Gainera, industrialki fabrikatutako gene-terapien kostu altuak, hala nola CAR-T (Kymriah eta Yescarta, 300.000 euro inguru) eta Zolgensma, bizkarrezurreko muskulu-atrofiarentzat (2 milioi euro inguru), aurrekontu-erronka garrantzitsua dira osasun-sistemarentzat(5).
- Eredu deszentralizatua: ikuspegi honetan, zelula-bilketa eta manipulazio genetikoa maila lokalean gertatuko lirakeke. Honela, prozesuak praktika klinikoan egiten diren beste prozedura batzuen antza lausoa izango luke, hala nola odol-transfusioak eta zelula ama hematopoietikoen transplanteak. Eredu honek ospitale espezifikoetan banakako pazienteei egokitutako TASak prestatzeko "ospitale-salbuespenarekin" bat egiteko aukera ematen du. Bide honek, eraginkortasun klinikoari eutsiz, kostuak murriztu litzakeen arren, erronka garrantzitsuak ditu: estandarizazioa ziurtatzea, egungo fabrikazio-jardunbide egokiak betetzea, erregulazioaren gainbegirada erraztea eta langileen prestakuntza bermatzea. Bestalde, prozedura automatizatuek edo erdi-automatizatuek jatorri industrialeko TASak eremu deszentralizatuetan fabrikatzen lagun dezakete, aldakortasuna eta arazo operatiboak murriztuz eta beste irtenbide posible bat izanez(5).

11. Etorkizuneko ikuspegiak eta erronkak: berrikuntza, hedapena eta kostuak orekatzea

Terapia nahiko gaztea izanik, terapia genikoak arrakasta handia lortu du azken urteotan. Etorkizun interesgarria eskaintzen badu ere, eskala handiko adopzioa eta erabilera klinikoa hasiberri daude oraindik, eta erronka asko dituzte aurretik.

Hasieratik, gene-terapiaren segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko kezka esanguratsuak izan dira. Hala ere, ikerketan egindako aurrerapenek — hala nola bektore ez-integratzaileak eta DNA biluzik erabiltzeak — asko murriztu dituzte segurtasun-arriskuak eta eraginkortasuna hobetu dute, gene-terapia somatikoa praktikan aplikatzea ahalbideratuz. Aurrerapen horiek gorabehera, erronka tekniko kritiko batek jarraitzen du: xede-zelulei geneen entrega eraginkorra eta segurua lortzea. Geneak eraginkortasun handiz eta toxikotasun gutxiarekin entregatzeko sistemak garatzea funtsezkoa da terapia horien erabilera klinikoa orokortzeko eta zabaltzeko(2,5).

Etorkizunari begira, terapia genikoaren arrakastak oreka zaindua eskatuko du onura klinikoaren, eraginkortasunaren, segurtasunaren, errentagarritasunaren, balio terapeutikoaren, gaixotasunaren larritasunaren eta irisgarritasunaren artean(7). Kostua oztopo handia da; izan ere, gaur egun, prezio altuek mugatu egiten dute pazienteek terapia genetikoetarako sarbidea izatea. Hala ere, terapia genetiko guztiak ez dira hain garestiak, eta osasun-emaizetan oinarritutako itzulketa-akordioek irisgarritasuna hobetzen laguntzen ari dira Europa mailan(5).

Terapia genetikoak bere potentzial osoa lor dezan, etorkizuneko berrikuntzek gai horiei heldu behar diete, eraginkorrak ez ezik, eskuragarriak ere izango diren tratamenduak sortzeko.

12. Erreferentzia bibliografikoak

1. Schambach A, Buchholz CJ, Torres-Ruiz R, Cichutek K, Morgan M, Trapani I, Büning H. A new age of precision gene therapy[Internet]. *Lancet*. 2024 [Kontsulta: 2024-05-24]; 403(10426):568-582. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01952-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01952-9)
2. Sayed N, Allawadhi P, Khurana A, Singh V, Navik U, Pasumarthi SK, Khurana I, Banothu A, Weiskirchen R, Bharani K. Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications[Internet]. *Life Sci*. 2022 Ots 3 [Kontsulta: 2024-05-24]; 294:120375. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120375>
3. Flomenberg P, Daniel R. Overview of gene therapy, gene editing, and gene silencing. 2023 [Eguneratuta: 2023 Aza 22; Kontsulta: 2024-05-24]. Hemen: UpToDate [Internet], Editoreak: Slavotinek A, Tirnauer S. Uptodate. c2023- . [37 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
4. Butt M, Zaman M, Ahmad A, Khan R, Mallhi T, Hasan M, Khan Y, Hafeez S, Massoud E, Rahman H, Cavalu S. Appraisal for the Potential of Viral and Nonviral Vectors in Gene Therapy: A Review[Internet]. *Genes*. 2022 Uzt 30 [Kontsulta: 2024-05-24]; 13(8):1370. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3390/genes13081370>
5. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers[Internet]. *Mol Cell Biochem*. 2020 Uzt 21 [Kontsulta: 2024-05-24]; 474(1–2):73–81. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03834-3>
6. Razi Soofiyani S, Baradaran B, Lotfipour F, Kazemi T, Mohammadnejad L. Gene Therapy, Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs[Internet]. *Adv Pharm Bull*. 2013 Abu 20 [Kontsulta: 2024-05-24]. Eskuragarri: <https://doi.org/10.5681/APB.2013.041>
7. Wu X, He X, Liu F, Jiang X, Wang P, Zhang J, Jiang J. Development and clinical translation of ex vivo gene therapy[Internet]. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Eka 11 [Kontsulta: 2024-

Mikel Urretavizcaya, Miren Josune Garcia, Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Idoia Beristain eta Miren Ercilla

05-24]; 20:2986–3003. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.06.015>

8. Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells[Internet]. Nat Rev Genet. 2020 Abe 10 [Kontsulta: 2024-05-24]; 22(4):216–34. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00298-5> Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. Nat Rev Genet. 2021 Apr;22(4):216–34
9. Bernardo ME, Aiuti A. The Role of Conditioning in Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy[Internet]. Hum Gene Ther. 2016 Urr [Kontsulta: 2024-05-24]; 27(10):741–8. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1089/hum.2016.103>
10. Ando D, Meyer K. Gene Editing: Regulatory and Translation to Clinic[Internet]. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Urr [Kontsulta: 2024-05-24]; 31(5):797–808. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.06.002>