



Informes Anticipando  
TERAPIAS AVANZADAS:  
**TERAPIA CELULAR  
Y TERAPIA GÉNICA**

---





## Informe Anticipando coordinado por:

### **Juan A. Bueren**

*Jefe de la División de Terapias Innovadoras del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) – Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) y coordinador de la Unidad Mixta de Terapias Avanzadas CIEMAT/IIS de la Fundación Jiménez Díaz.*



## Expertos colaboradores:

### **Gloria González–Aseguinolaza**

*Subdirectora del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra y Directora científica de Vivet Therapeutics SAS..*

### **Lluís Montoliu**

*Investigador científico del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII).*

### **José María Moraleda**

*Jefe de Servicio Hematología y Hemoterapia. Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) y Terapia Celular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB.*

### **Felipe Prósper**

*Codirector de Hematología, Director del Área de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra y Director del Programa de Medicina Regenerativa del CIMA.*



## Comité Asesor del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro:

### **Joaquín Arenas**

*Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).*

### **Ángel Carracedo**

*Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).*

### **Pablo Lapunzina**

*Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director Científico del CIBERER.*

### **Fernando Martín-Sánchez**

*Profesor de Investigación en Salud Digital. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.*

Nº de depósito legal: M-16708-2020

ISBN edición online: 978-84-09-23208-6

© 2020 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

[www.institutoroche.es](http://www.institutoroche.es)

Con la colaboración de Ascendo Consulting Sanidad&Farma.

# Contenidos

<b>PRESENTACIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>TERAPIA CELULAR.....</b>	<b>11</b>
Bases de la terapia celular.....	11
Tipos celulares más frecuentemente utilizados en terapia celular .....	12
Antecedentes de la terapia celular.....	13
Aplicaciones actuales y perspectivas futuras de la terapia celular.....	13
<b>TERAPIA GÉNICA.....</b>	<b>17</b>
Bases de la terapia génica.....	17
Estrategias y vectores empleados en terapia génica.....	17
Antecedentes de la terapia génica.....	19
Aplicaciones actuales y perspectivas futuras de la terapia génica.....	20
Terapia génica no dirigida de enfermedades monogénicas .....	20
La terapia génica en cáncer.....	22
Terapia génica dirigida o edición génica.....	23
<b>RETOS.....</b>	<b>25</b>
Retos comunes a las diferentes terapias avanzadas.....	25
Retos de las terapias celulares.....	26
Retos de las terapias génicas .....	26
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>31</b>

# TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---







# PRESENTACIÓN

---

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas**, el **Dr. Pablo Lapunzina** y el **Dr. Fernando Martín-Sánchez**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre las terapias avanzadas: terapia celular y génica, está coordinado por el **Dr. Juan Bueren** y en su elaboración han participado como expertos la **Dra. Gloria González-Aseguinolaza**, el **Dr. Lluís Montoliu**, el **Dr. José María Moraleda** y el **Dr. Felipe Prósper**.

El **Dr. Juan Bueren**, Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense, es Jefe de la División de Terapias Innovadoras del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), coordinador de la Unidad Mixta Terapias Avanzadas CIEMAT/IIS de la Fundación Jiménez Díaz, Jefe de Grupo y miembro del Comité de Dirección del CIBERER, y consultor de la empresa biotecnológica Rocket Pharma. En la actualidad es Vicepresidente de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular, Miembro del Consejo Rector de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y Miembro del Comité Internacional de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular. Anteriormente ha sido Presidente de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (2011-2013) y Miembro del

Comité de Hematología e Inmunología de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular (2015-2018). Ha recibido el Distinguish Service Award de la Fanconi Anemia Research Fund (FARF) y ha sido Presidente del Comité Organizador del Congreso Colaborativo de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular y la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular en 2013. El Dr. Bueren es Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Farmacia y la Academia Gallega de Farmacia. Su trabajo ha estado centrado en el campo de las células madre y la terapia génica y celular, principalmente en el campo de la anemia de Fanconi y la inmunodeficiencia primaria LAD-I, en donde su laboratorio ha conseguido obtener dos designaciones de Medicamentos Huérfanos por Agencia Europea del Medicamento y la Food and Drug Administration de los EEUU, así como dos licencias a la empresa Norteamericana Rocket Pharmaceuticals Inc. En la actualidad actúa como director científico de dos ensayos clínicos internacionales que están demostrando evidencias de eficacia clínica en pacientes con estas dos enfermedades.

La **Dra. Gloria González-Aseguinolaza** es Licenciada en Biología por la Universidad del País Vasco, y doctora por la Universidad Autónoma de Madrid. Desde 2018, subdirectora del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, donde lleva a cabo su actividad investigadora en el campo de la generación de estrategias de terapia génica para enfermedades hereditarias raras mediante la adición y corrección génica, utilizando preferentemente virus adenoasociados. Desde 2014 es la coordinadora del Área de Terapias Avanzadas e Innovación Diagnóstica del Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra IdisNA, teniendo a su cargo la dirección del Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica de 2014 a 2019. En 2016 fundó la empresa de terapia génica Vivet Therapeutics SAS, de la que es Directora Científica. Actualmente es la Presidenta

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular y forma parte del consejo de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular.

El **Dr. Lluís Montoliu** es doctor en Ciencias Biológicas e investigador científico de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB), donde trabaja en el Departamento de Biología Molecular y Celular en la generación de modelos animales por manipulación genética. Además, es investigador y miembro del Comité de Dirección del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBER-ER), del ISCIII. Ha sido profesor honorario de la Universidad Autónoma de Madrid durante 20 años y es el Director del nodo español del Archivo Europeo de Ratones Mutantes (EMMA-Infrafrontier) desde 2007. Es actualmente Presidente de la Sociedad Europea de Investigación en Células Pigmentarias (ESPCR), Presidente de la Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética (ARRIGE) y miembro de las juntas directivas de diversas sociedades científicas adicionales (IFPCS, SEG). Es miembro del Comité de Ética del CSIC y del panel de Ética del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en Bruselas. En 2018 recibió el premio ISTT por su contribución a las tecnologías transgénicas.

El **Dr. José María Moraleda**, es catedrático de Medicina por la Universidad de Murcia y jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde lidera la Unidad de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, creada en 2007. Fue presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y actualmente es coordinador de la Red de Terapia Celular (TerCel) del Instituto de Salud Carlos III, un proyecto colaborativo que tiene el objetivo de promover la investigación en terapia celular y trasladar los avances científicos en este campo al Sistema Nacional de Salud. Lidera un grupo de investigación en Trasplante Hematopoyético y Terapias avanzadas desde el Instituto

de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB). El grupo del Dr. Moraleda, en colaboración con otros grupos de TerCel, llevó a cabo los primeros ensayos clínicos de terapia celular en esclerosis lateral amiotrófica, cicatrización de grandes heridas o isquemia crítica de extremidades inferiores. El grupo trabaja también en la caracterización de nuevas fuentes de células madre para terapia como la membrana amniótica, la pulpa dental o la gelatina de Wharton, y tiene amplia experiencia en el desarrollo de materiales de ingeniería tisular. Su colaboración con el Dr. Sackstein de la Universidad de Harvard, ha llevado al desarrollo del primer ensayo clínico en seres humanos con células mesenquimales modificadas mediante fucosilación enzimática para el tratamiento de la osteoporosis.

El **Dr. Felipe Prósper** Doctor en Medicina por la Universidad de Navarra. Especialista en Hematología y Hemoterapia por la Clínica Universidad de Navarra es el director del Área de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra y ha desarrollado un potente programa en células madre y el tratamiento de enfermedades humanas. Tiene una gran experiencia en el empleo de células madre adultas derivadas de la médula ósea y del tejido adiposo en regeneración cardiaca en modelos animales experimentales y preclínicos de infarto de miocardio. En los últimos años, el grupo ha desarrollado aproximaciones de ingeniería de tejidos basadas en el empleo de matrices y micro/nanopartículas para potenciar el efecto terapéutico de las células madre, también en modelos experimentales y preclínicos. Ha participado en diversos consorcios europeos, como FPW6 y FP7 (STROKEMAP, INELPY e HIDROZONES) y H2020 (Restore, Respine), todos ellos relacionados con la terapia celular y medicina regenerativa y actualmente es coordinador del proyecto BRAV3 perteneciente al programa H2020 de la Unión Europea. Ha coordinado además diversos ensayos clínicos con células madre en el campo de las enfermedades cardiovasculares, osteoarticulares, oftalmológicas y actualmente CAR-T.



# RESUMEN EJECUTIVO

---

Las terapias avanzadas son medicamentos altamente innovadores que se basan en el uso de **genes** (terapia génica), **células** (terapia celular) o **tejidos** (ingeniería tisular) para prevenir o tratar diversas enfermedades. Su relevancia se debe a su alto potencial para constituir tratamientos personalizados y al hecho de que están revolucionando la medicina al postularse como nuevas estrategias terapéuticas para el **tratamiento de enfermedades que hasta el momento carecen de otros tratamientos eficaces**.

Este informe se centra en la terapia celular y en la terapia génica. Se trata de abordajes que se basan respectivamente en el uso de células para restaurar funciones que están alteradas o no se llevan a cabo correctamente en determinadas patologías, o en la modificación genética de células para conferirles las funciones fisiológicas deseadas desde el punto de vista terapéutico. Algunas de estas estrategias llevan años en desarrollo y ya se aplican en la práctica clínica, como por ejemplo en el tratamiento de ciertas enfermedades de la sangre o en la regeneración de tejidos. Además, gracias a su potencial es posible pensar en aplicaciones futuras para otras patologías, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas, musculares y otras enfermedades complejas.

**El futuro de estas estrategias tiende hacia la combinación de la terapia génica y la terapia celular, buscando una sinergia entre ambas en el desarrollo**

**de tratamientos personalizados, eficaces y seguros.** Este es el caso de las “células CAR-T” para el tratamiento del cáncer, que está irrumpiendo con fuerza en nuestro sistema sanitario. Este tratamiento consiste en la modificación genética de las propias células de defensa del paciente para que puedan luchar de manera más eficaz contra las células tumorales. Sin embargo, éste es sólo un ejemplo de aplicación derivada de la combinación de estas estrategias ya que se prevé que en el futuro se desarrollarán estrategias terapéuticas para muchas otras enfermedades basadas en la sinergia entre ambas.

Un nuevo avance técnico revolucionario está surgiendo de la **edición génica**, una aproximación que apenas lleva una década en desarrollo y que a día de hoy se circunscribe fundamentalmente al terreno experimental, pero que **presenta un enorme potencial para la medicina del futuro ya que, a diferencia de la terapia génica, permitirá corregir alteraciones genéticas directamente sobre el genoma del paciente.**

Si bien es cierto que el desarrollo de las terapias avanzadas es complejo y su fabricación personalizada está asociada a costes elevados que enlentecen su traslación completa a la práctica clínica, se puede afirmar que los logros conseguidos en las terapias avanzadas ayudarán a configurar la medicina del futuro, contribuyendo a ofrecer oportunidades terapéuticas para múltiples enfermedades, que mejorarán radicalmente la calidad de vida de muchos pacientes.

# TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---





# INTRODUCCIÓN

---

## ¿QUÉ SON LAS TERAPIAS AVANZADAS?

---

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) define las **terapias avanzadas** como **medicamentos de uso humano que pueden estar basados en genes** (terapia génica), **células** (terapia celular) o **tejidos** (ingeniería tisular) y que pueden ser de origen autólogo<sup>a</sup>, alogénico<sup>b</sup> o xenogénico<sup>c</sup>. Las terapias avanzadas constituyen nuevas estrategias terapéuticas

desarrolladas con el objetivo de ofrecer **respuesta a enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces**.

Las terapias avanzadas **están cambiando el paradigma del tratamiento de enfermedades complejas o de mal pronóstico**, en las que el uso de terapias convencionales **no es suficientemente eficaz o es demasiado tóxico**. Su completa incorporación a la práctica clínica será parte esencial de la Medicina Personalizada de Precisión, contribuyendo así a configurar la medicina del futuro.

---

<sup>a, b, c</sup> Estos términos hacen referencia a las diferentes opciones existentes en cuanto a quién es el donante y quién el receptor de los componentes de la terapia avanzada, empleando la misma terminología que en los trasplantes. Puede darse que: <sup>a</sup>donante y el receptor sean la misma persona; <sup>b</sup>El donante sea otro individuo de la misma especie; <sup>c</sup>El material empleado en la terapia proceda de otra especie.





## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---





# TERAPIA CELULAR

## BASES DE LA TERAPIA CELULAR

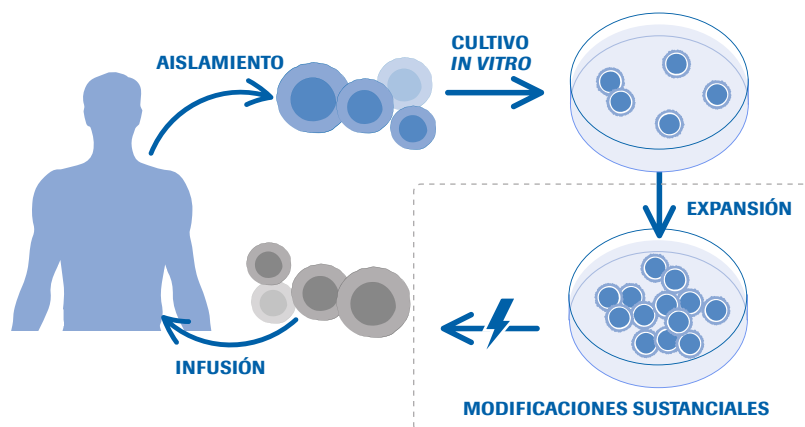
La **terapia celular** consiste en el empleo de **células como material terapéutico** para tratar o prevenir ciertas enfermedades. Los medicamentos de terapia celular contienen células que pueden extraerse directamente de un donante o aislarse del propio paciente. Estas células pueden ser manipuladas *ex vivo* para aumentar su número o su eficacia terapéutica o ser objeto de una **manipulación sustancial**<sup>d</sup> que les permita realizar funciones diferentes a sus funciones esenciales en el organismo, una vez administradas al paciente (ver Figura 1).

La característica fundamental de la terapia celular respecto a otro tipo de fármacos es que se trata de

**medicamentos vivos**<sup>1</sup> y por lo tanto, a diferencia de una sustancia química, las células tienen capacidad de responder a estímulos, relacionarse con el entorno que las rodea, modular su acción o verse modificadas en función del microambiente en el que se encuentren. Otro aspecto diferencial de los medicamentos de terapia celular es que, dependiendo del tipo celular empleado pueden tener, tras su administración al paciente, una **vida media larga, de incluso años**.<sup>2</sup>

En virtud de las diferentes fuentes de obtención de células, de las modificaciones que pueden llevarse a cabo sobre las mismas, así como de la manera de almacenarlas y administrarlas, la terapia celular constituye una **estrategia muy versátil** que ofrece soluciones principalmente en el campo de la medicina regenerativa de tejidos y órganos.<sup>1,2</sup>

Figura 1. Terapia celular. Adaptado de (3).



La **terapia celular** consiste en el uso de células que pueden ser objeto de modificación sustancial (expandidas y/o modificadas *ex vivo*) para después infundirlas en el paciente con el objetivo de curar una enfermedad.

<sup>d</sup>La normativa que define los medicamentos de terapia avanzada indica que una "manipulación sustancial" de estas células es aquella que haya alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales, pertinentes para su uso clínico previsto. Las definiciones detalladas de los diferentes grupos de medicamentos de terapia avanzada, aparecen en el Reglamento (CE) no 1394/2007 y la Directiva 2001/83 / CE.

### TIPOS CELULARES MÁS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS EN TERAPIA CELULAR

Existen diversos tipos de células que se vienen utilizando en protocolos de terapia celular y, en función del uso clínico que se les quiera dar, se selecciona un tipo u otro. Estas células se obtienen de diferentes fuentes (ver Figura 2) pero, en general, se trata de células con capacidad de autoregenerarse y proliferar.<sup>2,4,5</sup>

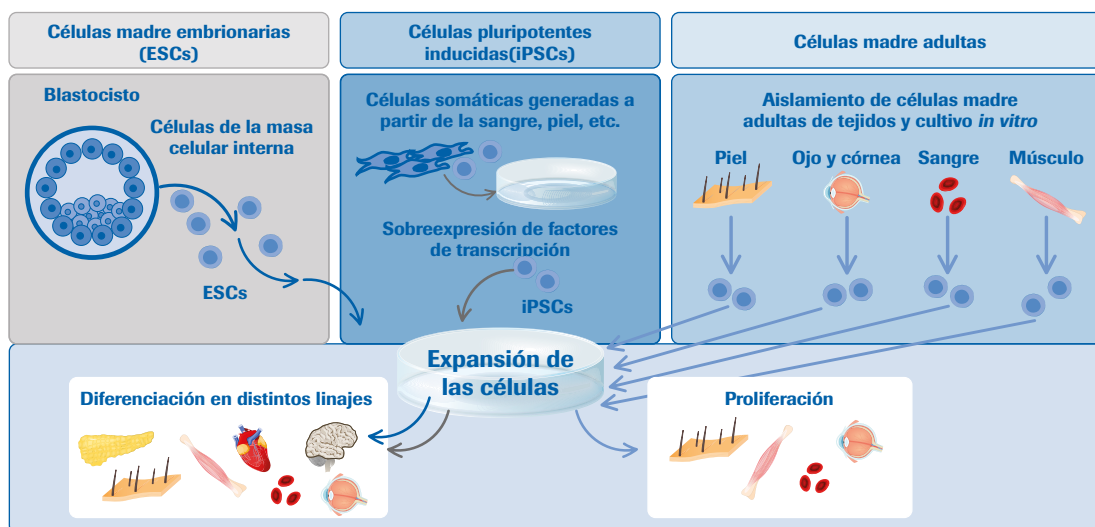
- **Células madre embrionarias pluripotentes, (ESCs, por sus siglas en inglés).** Se trata de células del blastocisto (uno de los estadios tempranos del embrión) que puede dar lugar a células de las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo, endodermo) y en consecuencia a todos los órganos y tejidos del individuo, mediante un proceso denominado **diferenciación**<sup>6</sup>. Con estas células se han realizado muy pocos ensayos clínicos, por lo que las terapias que emplean estas células se encuentran en fase de desarrollo y, por tanto, en **terreno experimental**. Además de importantes consideraciones de tipo ético, las mayores limitaciones para la utilización con fines terapéuticos de las células ESCs radican en que, al ser generadas a partir de células de un embrión, su uso queda restringido al trasplante alogénico y podrían generar teratomas o tumores embrionarios de no estar correctamente diferenciadas.
- **Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs, por sus siglas en inglés).** Se trata de células pluripotentes generadas en el laboratorio por un proceso de “reprogramación”. Este proceso tiene lugar como consecuencia de la transferencia a células somáticas de determinados genes o factores de transcripción que aparecen altamente expresados en las células embrionarias, confiriéndoles características de pluripotencia similares a las de las células ESCs.<sup>6</sup> Aunque las iPSCs pueden producir cualquier tipo de célula del organismo, no pueden generar los componentes extraembrionarios necesarios para el desarrollo de un embrión. El uso de este tipo celular evita conflictos éticos como los suscitados con las células ESCs y además, a diferencia de éstas, su utilización para fines terapéuticos es compatible con su uso autólogo, evitando las complicaciones de encontrar un donante compatible. Por el momento, el número de ensayos clínicos en marcha con este tipo celular es también muy limitado debido a la complejidad en su generación, a los riesgos de desarrollo de tumores y, en algunos casos, a la dificultad de que las células derivadas de las iPSCs regeneren los tejidos en el organismo.
- **Células madre somáticas adultas multipotentes.** Se trata de células que **presentan cierta capacidad de generar células de diferentes linajes**, pero no tan elevada como las células pluripotentes. La misión fisiológica de este tipo de células madre es la de regenerar o reparar el tejido en el que se encuentran. Ejemplos característicos los constituyen las células madre hematopoyéticas y las células madre mesenquimales:
  - **Células madre hematopoyéticas (CMHs).** Son un ejemplo paradigmático de células altamente eficaces en el campo de la terapia celular, que se encuentran fundamentalmente en la médula ósea. Se trata de las células encargadas de dar lugar a todos los tipos celulares que se encuentran en la sangre.
  - **Células madre mesenquimales (MSCs, por sus siglas en inglés).** Se trata de células con capacidad de diferenciación a células de tejido óseo, adiposo y cartilaginoso, y han sido utilizadas en numerosas aplicaciones clínicas.<sup>1,2</sup> Se encuentran localizadas en la médula ósea, en el tejido adiposo, en la gelatina de Wharton del cordón umbilical, en los ligamentos dentarios, en la membrana amniótica, y en otros tejidos. Estas MSCs tienen un gran potencial antiinflamatorio, inmunomodulador y reparador, por lo que se usan con frecuencia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, o en estrategias de reparación de tejidos.<sup>1,2</sup>



Otros tipos celulares frecuentemente utilizados en terapia celular los constituyen los condrocitos<sup>f</sup>, los queratinocitos<sup>g</sup>, los mioblastos y células madre

cardíacas<sup>h</sup> o las células del limbo corneal<sup>i</sup>, algunas de cuyas aplicaciones las comentaremos brevemente a continuación.

Figura 2. Origen y tipos celulares más frecuentemente utilizados en terapia celular. Adaptado de (7).



Las **células madre embrionarias** (ESCs) proceden de las células de la masa celular interna del blastocisto, una de las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Una vez extraídas, se expanden en el laboratorio y posteriormente se pueden diferenciar en todos los tejidos del cuerpo humano. Las **células pluripotentes inducidas** (iPSCs) se obtienen a partir de células somáticas y se generan en el laboratorio por un proceso de inducción de pluripotencia mediante la transferencia de determinados factores de transcripción. Después de su expansión en el laboratorio, pueden diferenciarse en distintos linajes celulares. Las **células madre adultas** residen en diferentes tejidos y se encargan del mantenimiento y reparación de los mismos. Estas células pueden expandirse en el laboratorio para regenerar los tipos celulares del tejido del que proceden o ejercer acciones terapéuticas en otro tipo de tejidos de los que proceden.

## ANTECEDENTES DE LA TERAPIA CELULAR

Posiblemente fue el Dr. Paul Nihans el primer investigador que utilizó la terapia celular para el tratamiento de pacientes. Fue en 1931 cuando inyectó material de embriones de ternera a un paciente con cáncer. Durante su carrera, el Dr. Nihans trató miles de pacientes mediante la infusión de diferentes tipos de células, por lo que es reconocido como el padre de la terapia celular.<sup>5</sup> La primera descripción de un trasplante exitoso de médula ósea se remonta a 1956 por el Dr. E Donnall Thomas, quien trató a un paciente con leucemia con la médula ósea de uno de sus hermanos gemelos. Por sus trabajos en el campo del trasplante hematopoyético, el Dr. Thomas fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1990, compartiendo el premio con el Dr. Joseph Edward Murray.

Durante mucho tiempo, el trasplante de médula ósea fue el único método clínicamente aplicable de trasplante de células.<sup>8</sup> No obstante, a partir de la década de 1990, la terapia celular ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de patologías muy diferentes.<sup>1,2,4</sup>

## APLICACIONES ACTUALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TERAPIA CELULAR

Si bien existen numerosos estudios clínicos de **terapia celular**, en la actualidad solo se dispone de dos medicamentos celulares de terapia avanzada aprobados en nuestro país, uno de los cuales ha sido desarrollado esencialmente por una empresa e instituciones académicas españolas.<sup>1,9</sup>

<sup>f</sup>Son un tipo celular que forma parte del cartilago, cuya función es la de elaborar y restaurar los componentes estructurales del cartilago.

<sup>g</sup>Tipo de células productoras de queratina que forman la mayor parte de la capa externa de la piel (la epidermis).

<sup>h</sup>Células precursoras de las fibras musculares cardíacas.

<sup>i</sup>Células que se encuentran en la capa basal del epitelio limbar cuya función es regenerar la córnea.

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

### TERAPIA CELULAR PARA REGENERACIÓN DE TEJIDOS

La terapia celular tiene un gran potencial en la **medicina regenerativa** gracias a la capacidad de las células madre de autorenovarse y diferenciarse a una gran variedad de tejidos, lo que permite plantear **estrategias para la reparación de los tejidos u órganos dañados** como consecuencia de lesiones traumáticas, isquémicas, inflamatorias o degenerativas.<sup>1</sup> A continuación se indican aproximaciones relevantes en el campo de la terapia celular:

- **La regeneración de las células sanguíneas mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas: el paradigma de la terapia celular.**

El trasplante con CMHs constituye la **aplicación más extendida de la terapia celular**, generalmente mediante aproximaciones de trasplante alogénico. En estos casos, las CMHs de un donante sano se trasplantan a un paciente con una patología adquirida, tal como una leucemia, o una enfermedad hereditaria, como es el caso de las inmunodeficiencias primarias, beta-talasemias u otras. Se trata de una práctica que se lleva realizando desde hace unos 70 años que incluye un pre-tratamiento del paciente con quimio/radioterapia para facilitar la eliminación de sus CMHs y sus células del sistema inmune, lo que facilitará el injerto de las células trasplantadas. En los pacientes con leucemias o linfomas, este pre-tratamiento también estará destinado a intentar eliminar el máximo posible de carga tumoral antes del trasplante. De esta manera, **las células sanas proliferan en la médula ósea del receptor, regenerando por completo todas las células hematopoyéticas del paciente** (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).<sup>8</sup> Este tipo de terapia celular no se considera, sin embargo, una terapia avanzada, pues el objetivo primordial de las células que se infunden en el paciente es el mismo para el cual ejercen la función en los tejidos del donante. Esta modalidad de terapia celular se engloba, por tanto, dentro del concepto y de la normativa del “trasplante de órganos y tejidos”.

- **Terapia celular para regeneración miocárdica.**

**Las enfermedades cardiovasculares**, patologías en las que están afectados el corazón y/o los vasos sanguíneos, también podrían beneficiarse de las terapias celulares.<sup>1</sup> Se trata de un grupo de patologías en las que tanto factores genéticos como ambientales (la obesidad, el tabaquismo, etc.) tienen un papel muy relevante en la aparición y en la progresión de la enfermedad.<sup>4</sup> A pesar de que estas enfermedades constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial,<sup>10</sup> en los casos graves, como la cardiomiopatía isquémica, la única opción terapéutica es el trasplante cardíaco. Es por esto que se dirigen esfuerzos al desarrollo de nuevas estrategias que permitan el abordaje de estas patologías, como la terapia con células madre, que constituyen una alternativa terapéutica esperanzadora.<sup>4</sup> En esta aplicación se han empleado experimentalmente **CMHs autólogas de la médula ósea**,<sup>11</sup> mioblastos, células madre cardíacas o MSCs derivadas de la médula ósea o del tejido adiposo<sup>12</sup> con resultados prometedores en el remodelado del corazón y reduciendo la formación de cicatrices en el tejido cardíaco.<sup>4</sup>

- **Terapia celular de la isquemia de miembros inferiores.**

Los **pacientes con diabetes a menudo desarrollan enfermedades arteriales periféricas**, cuya consecuencia es una disminución del aporte de oxígeno, causando una complicación de la diabetes que se conoce como isquemia de miembros inferiores, cuya forma más severa puede resultar en la amputación y pérdida del miembro afectado. El uso de diferentes tipos de células madre, como las MSCs, en el tratamiento de la isquemia de miembros inferiores por lo general tiene como objetivo **estimular la creación de nuevos vasos sanguíneos en el área afectada**.<sup>13</sup> Además, para las complicaciones que son consecuencia de la falta de oxígeno como la aparición de úlceras en las extremidades inferiores se pueden tratar con éxito mediante terapia celular con membrana amniótica.<sup>14</sup>





- **Terapia celular para regeneración ósea y cartílago.**

Se han producido avances también en el campo de las **enfermedades osteoarticulares** con terapias basadas en el uso de MSCs y condrocitos dirigidos a la regeneración de hueso y cartílago.<sup>15,16</sup> Las lesiones que afectan a estos tejidos suponen un gran reto para la medicina regenerativa, particularmente en el caso de la regeneración del tejido cartilaginoso, cuya capacidad de reparación es limitada.

- **Regeneración de la córnea (células madre del limbo corneal).**

El uso de este tipo de células se extiende al **tratamiento de quemaduras en los ojos**. Cuando se produce una quemadura en el ojo, se pueden perder células madre del limbo, que son las encargadas de regenerar la córnea, la capa transparente que recubre el ojo.<sup>17</sup> Esta estrategia consiste en extraer las células madre limbares en el borde de la córnea de un ojo sano, para cultivarlas en el laboratorio y posteriormente emplearlas en la reparación del tejido dañado.

- **Terapia celular de enfermedades neurodegenerativas.**

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de enfermedades que no disponen de tratamientos eficaces, y en donde el uso de la terapia celular puede suponer una opción esperanzadora para estos pacientes.<sup>2</sup> Un ejemplo de este tipo de aplicaciones es el caso de la **esclerosis múltiple progresiva secundaria**, donde el **uso de MSCs** derivadas de tejido adiposo se contempla como una **opción segura y factible a la degeneración progresiva del tejido nervioso**.<sup>18</sup> También se están realizando ensayos clínicos en la esclerosis lateral amiotrófica.<sup>19</sup> Otro ejemplo a destacar es el reciente desarrollo de un nuevo tratamiento para la **demencia de Alzheimer** basada en la **administración intratecal de MSCs de médula ósea** que, al igual que en pacientes con lesión cerebral traumática grave, aumenta el metabolismo y por tanto la actividad cerebral.<sup>20</sup> Por otro lado, entre las diversas fuentes de células madre adultas, se encuentran las células del cuerpo carotídeo. Se

trata de células altamente dopaminérgicas y que expresan un factor que les confiere la capacidad de ejercer acciones neurotróficas sobre las neuronas nigrostriatales al implantarlas en el tejido estriado del cerebro de modelos animales de la enfermedad de Parkinson. Se ha planteado que el autotrasplante de estas células puede inducir efectos clínicos en pacientes con **enfermedad de Párkinson** avanzada.<sup>21,22</sup>

- **Terapia celular para la regeneración de la piel.**

En esta línea, se han realizado grandes avances gracias al desarrollo de una técnica que permite el cultivo en el laboratorio de queratinocitos de la epidermis, logrando importantes éxitos en la **regeneración de piel**.<sup>23</sup> Esta aproximación puede resultar extremadamente beneficiosa para pacientes que padezcan **epidermólisis bullosa**, una patología caracterizada por fragilidad de la piel y mucosas, con la formación de ampollas por traumatismo mecánico o incluso sin él, que conlleva la pérdida de extensas zonas de piel.<sup>24</sup> La aplicación de células madre de la membrana amniótica se emplea con éxito en la cicatrización de heridas y úlceras crónicas.<sup>25</sup>

## **TERAPIA CELULAR DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y AUTOINMUNES**

- **Terapia celular de fístulas perianales y recto-vaginales.**

De los pocos medicamentos de terapias avanzadas aprobados en Europa para su comercialización se encuentran las MSCs adipocíticas para el tratamiento de fístulas perianales y rectovaginales producidas en pacientes con **enfermedad de Crohn**, una enfermedad inflamatoria crónica del intestino.<sup>26,27</sup> El tratamiento consiste en el **uso de MSCs alogénicas procedentes del tejido adiposo inyectadas localmente para reparar y curar las fístulas que surgen como una complicación de la enfermedad**. Este tratamiento es aplicable en aquellos pacientes en los que no se produce una respuesta adecuada al tratamiento por fármacos convencionales o biológicos.

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

- **Artritis reumatoide.** La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones para la que se ha planteado el **uso de MSCs dado su potencial para controlar la inflamación** y, como consecuencia, a la mejora de los síntomas clínicos de los pacientes con esta patología.<sup>28</sup>

- **Artrosis.**

La artrosis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular, que produce daño del hueso subcondral e inflamación del líquido sinovial. **Se han llevado a cabo ensayos clínicos con éxito para el tratamiento con MSCs**, tanto autólogas como alogénicas, con disminución significativa del dolor y la impotencia funcional.<sup>16,29,30</sup> De igual manera, han sido prometedores los resultados en estudios del tratamiento con MSCs en la degeneración del disco intervertebral.<sup>31</sup>

- **Diabetes mellitus tipo I.**

El enfoque de tratamiento actual para la diabetes tipo I se basa en inyecciones diarias de insulina, combinadas con la monitorización de glucosa en sangre. Sin embargo, la administración de insulina exógena no puede imitar la actividad fisiológica de los islotes de Langerhans, por lo tanto, la diabetes a menudo progresa con el desarrollo de complicaciones graves como insuficiencia renal, retinopatía y enfermedad vascular. El trasplante de páncreas es otra aproximación, pero conlleva los riesgos propios de una cirugía invasiva. **El reemplazo de las células beta pancreáticas defectuosas de los islotes por ESCs, iPSC o MSCs podría representar un tratamiento alternativo**

para superar los obstáculos terapéuticos mencionados anteriormente. Sin embargo, hasta la fecha, la terapia con células madre para la diabetes aún se encuentra en etapas experimentales.<sup>32</sup>

- **Enfermedad del injerto contra receptor.**

La **capacidad inmunomoduladora de las células madre mesenquimales** permite su aplicación para enfermedades relacionadas con el trasplante hematopoyético, en las que el sistema inmune trasplantado reconoce como extraños los tejidos del receptor del trasplante. Esta reacción se denomina reacción del injerto contra receptor, y resultados previos han mostrado la eficacia de las MSCs para frenar esta grave reacción.<sup>33,34</sup>

- **Distrés respiratorio en pacientes con COVID-19.**

Por último, el uso de MSCs se ha planteado también en procesos que median con inflamación y una respuesta inmune exacerbada como la que surge en la **COVID-19**. Como consecuencia de la infección del virus al epitelio pulmonar, se puede producir una desregulación de la respuesta inmune que cursa con un grave proceso inflamatorio pulmonar. Esto da lugar a un distrés respiratorio y paralelamente se produce una tormenta de citoquinas<sup>1</sup>, en la que tiene lugar una fuerte liberación de estas moléculas, pudiendo causar un fallo multiorgánico. Se ha observado que la infusión de MSCs produce una mejoría de este síndrome, por lo que se ha planteado su uso en este tipo de pacientes.<sup>35</sup>



# TERAPIA GÉNICA

## BASES DE LA TERAPIA GÉNICA

La terapia génica consiste en la transferencia de **material genético** a células de pacientes para tratar o prevenir patologías, ya sean hereditarias o adquiridas. Por lo tanto, el **principio activo de los medicamentos de terapia génica contendrá o será un ácido nucleico recombinante<sup>k</sup>** de manera que el efecto terapéutico o profiláctico dependerá directamente de la secuencia o del producto de la expresión génica de la misma. Entre las aproximaciones más relevantes de terapia génica se incluyen la **adición, la sustitución y la eliminación de secuencias génicas**, así como también la **inhibición de su expresión**, en las células de un paciente. El objetivo de este tipo de modificaciones es el de suplir o reparar daños en la secuencia génica de las células de pacientes que se hayan producido por mutaciones adquiridas o hereditarias. Por ello, estas estrategias se idearon en un principio para la corrección de células de pacientes con enfermedades monogénicas, es decir, aquellas causadas por la alteración de un único gen. Los avances científicos están permitiendo que la terapia génica se emplee también para el tratamiento de enfermedades más complejas, y más recientemente, para incrementar el beneficio terapéutico de determinadas células, como las del sistema inmune potenciando su efecto antitumoral.

Si bien la terapia génica puede realizarse tanto en células somáticas como en células germinales, la única modalidad de terapia génica aprobada en la actualidad es la **terapia génica somática**. Con ello se pretende evitar la generación de alteraciones genéticas deletéreas en la descendencia de un paciente.

## ESTRATEGIAS Y VECTORES EMPLEADOS EN TERAPIA GÉNICA

Las estrategias que se emplean en el campo de la terapia génica se pueden distinguir en función de:

- El tipo de modificación génica que se realiza sobre las células:
  - **Terapia génica no dirigida.** El material genético de interés se transfiere a las células diana. Una vez dentro de las células, éste podrá permanecer sin integrarse en su genoma o podrá insertarse de manera no dirigida en el genoma celular.
  - **Terapia génica dirigida o edición génica.** El material genético terapéutico se dirige de manera específica a localizaciones determinadas del genoma celular.
- El modo de administración del medicamento de terapia génica (ver Figura 3):
  - **Terapia génica *in vivo*.** Consiste en **administrar directamente** al paciente el **principio activo (material genético) incluido dentro de un agente transportador (vector)** con el objetivo de que llegue a la célula en la que tiene que ejercer su acción terapéutica (célula diana). El control que se tiene del destino del vector terapéutico en las estrategias *in vivo* es **limitado**, puesto que una vez se administra el producto terapéutico se pierde el control del mismo. Estas aproximaciones se utilizan preferentemente en patologías que afectan a tejidos tales como el hígado, cerebro o músculo, debido a la dificultad de extraer células de estos

<sup>k</sup>Un ácido nucleico recombinante es aquella molécula generada en el laboratorio de manera artificial mediante la combinación de secuencias de ADN o ARN.

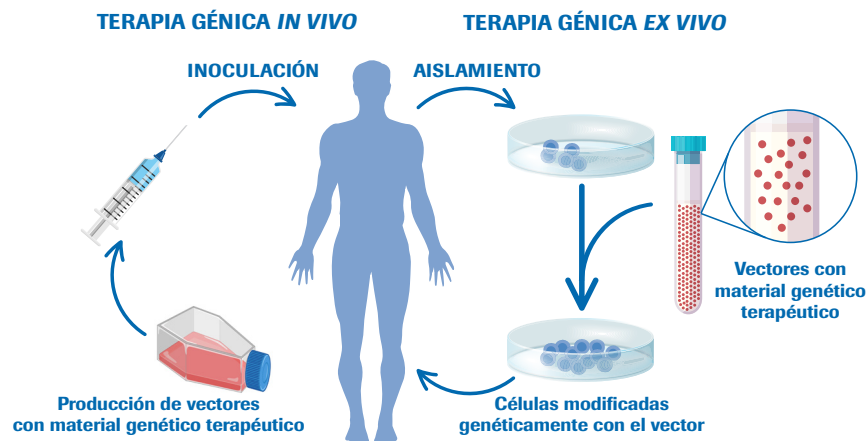
## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

tejidos para después manipularlos *ex vivo* y reinfundirlos al paciente.

- La **terapia génica *ex vivo***. Se basa en la **extracción de las células diana del paciente para modificarlas genéticamente en laboratorios especializados (salas blancas) y posteriormente retornarlas al paciente para que ejerzan su efecto terapéutico.** Este tipo de estrategia permite un **mayor control del resultado** de la transferencia

génica puesto que la modificación genética se realiza directamente sobre las células diana. Sin embargo, requiere la manipulación *ex vivo* de estas células, lo cual no siempre es posible, y que las células infundidas se incorporen a los tejidos diana del paciente. Esta es la aproximación preferentemente empleada para el tratamiento de patologías de las células de la sangre, a partir de células madre hematopoyéticas que son accesibles y se pueden purificar.

Figura 3. Formas de administración de la terapia génica. Adaptado de (36).



Según la manera de administrar el medicamento de terapia génica se puede hablar de terapia génica *in vivo* y terapia génica *ex vivo*. En el primer caso, los vectores que incluyen copias funcionales del gen que se encuentra mutado en el paciente se administran directamente en el mismo para que alcancen las células diana. En el segundo caso, las células diana se extraen del paciente y en el laboratorio se ponen en contacto con los vectores que portan el material genético terapéutico, y una vez que se han modificado se reinfunden al paciente.

Para llevar a cabo cualquiera de estas estrategias es necesario transferir el principio activo de la terapia génica a las células diana en las que deberá ejercer su acción terapéutica. Para ello, se emplean los denominados **vectores**, que en función de su naturaleza pueden ser de dos tipos:

- **Vectores virales.** Estos vectores tienen como base diferentes tipos de virus que de manera natural son capaces de infectar células humanas. Aunque los virus de partida puedan ser responsables de distintas enfermedades, para su uso de manera segura en terapia génica han sido modificados para atenuarlos, impidiendo su

capacidad de multiplicación y eliminando sus factores de virulencia<sup>1</sup>. Una vez que se introducen en las células, los vectores pueden facilitar la integración de la secuencia génica en el genoma celular (**vectores integrativos**), o las liberan sin que se integren en el genoma (vectores no integrativos). Entre los primeros destacan por su empleo los vectores **gama-retrovirales** y los **lentivirales**. Entre los vectores no integrativos más usados se encuentran los **vectores adenovirales** y los **vectores adenoasociados (AdV y AAVs)**, respectivamente, por sus siglas en inglés).



- **Vectores no virales.** Se trata de una alternativa que se está poniendo actualmente en relieve en la que se emplean **distintos tipos de compuestos** (como lípidos, proteínas, nanopartículas, etc.) para que formen complejos con el material genético terapéutico y lo transporten a las células destino. Entre los vectores no virales se incluyen también los transposones, que a diferencia de los otros vectores no virales permiten la integración de los genes terapéuticos en el genoma celular.

## PRINCIPALES CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA ANTES DE DISEÑAR UNA TERAPIA GÉNICA

Para tratar de **garantizar el éxito** de este tipo de terapias es preciso realizar un ejercicio de **investigación y planificación** de manera previa a su desarrollo, con los objetivos fundamentales de conseguir una **eficacia** razonable (entendiendo “razonable” como aquella que realmente confiera la capacidad de corregir el defecto) y **seguridad**, intentando minimizar o evitar posibles efectos adversos. En este sentido, existen una serie de **consideraciones a tener en cuenta a la hora de diseñar una estrategia de terapia génica**.

- **Conocer el gen que se quiere corregir.** El primer paso antes de diseñar una estrategia de terapia génica es el de conocer cuál es el gen afectado, y cuál es su papel en la enfermedad en cuestión.
- **Seleccionar el material genético de uso terapéutico.** Según la naturaleza de la alteración que causa una patología y el efecto que se quiere conseguir será necesario emplear un tipo de material terapéutico u otro. Por ejemplo, puede emplearse desde una secuencia de ADN que codifique todo o parte de un gen, moléculas de ARN mensajero, miRNAs, siRNAs, oligonucleótidos antisentido<sup>m</sup>, etc.<sup>37</sup>
- **Conocer la célula diana.** Es imprescindible saber qué célula es la que expresa el gen cuya función tratamos de recuperar puesto que, por lo general, esa será sobre la que deberá inducirse la modificación. Alternativamente, otras células podrían ser diana de la terapia génica, sin ser

necesariamente las células responsables de la patología. Este es el caso de células que permiten secretar la proteína terapéutica para que alcance las células diana. Cada tipo celular presenta unas características y localizaciones concretas, lo que condiciona a su vez la manera de vehicular el gen. Por ejemplo, no se empleará el mismo vector cuando la célula diana tenga una elevada capacidad proliferativa (como es el caso de los progenitores hematopoyéticos), o si se trata de un tipo celular con una tasa de replicación muy baja (como por ejemplo las neuronas). En el primer caso, lo ideal será emplear un vector integrativo para que ni la célula diana ni su progenie pierdan el material genético durante las replications sucesivas de estas células. En el segundo caso podrán emplearse vectores no integrativos que faciliten la expresión del gen terapéutico durante largos periodos de tiempo sin necesidad de que estén integrados en el genoma.

- **Seleccionar la estrategia para hacer que el material terapéutico llegue a la célula diana.** En función del punto anterior y de la susceptibilidad de los diferentes tipos celulares a ser modificados por los diferentes tipos de vectores, será preciso seleccionar el tipo de vector más eficaz para vehicular el material genético deseado. Aunque no todos los vectores son eficaces para transferir su material genético a todas las células, existe una gran diversidad de vectores y de posibilidades para modificar su tropismo (capacidad de interaccionar con diferentes tipos de células), lo que permite considerar la terapia génica de prácticamente cualquier tipo de células humanas.

## ANTECEDENTES DE LA TERAPIA GÉNICA

La posibilidad de modificar de manera permanente el genoma de las células es algo que lleva años captando el interés y los esfuerzos de los científicos. De hecho, el concepto de terapia génica surgió hace más de 40 años (ver revisión en <sup>38,39</sup>) y desde principios de los años 90 comenzó a trasladarse a la práctica clínica.<sup>40</sup> Sin embargo, como en muchas otras terapias, al principio de su desarrollo

<sup>m</sup>Tanto los miRNAs (o microRNAs), como los siRNAs (o ARN silenciadores), como los oligonucleótidos antisentido son moléculas de ARN (o de nucleótidos en el caso de los oligonucleótidos) de pequeño tamaño que regulan la expresión de genes.



## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

se produjeron efectos adversos graves. Un caso que despertó las alarmas fue el fallecimiento de Jesse Gelsinger en 1999,<sup>41</sup> que sufría una enfermedad metabólica por deficiencia de ornitina transcarbamilasa<sup>41</sup> siendo la primera persona fallecida en un ensayo clínico de terapia génica. Fue tratado con un vector adenoviral que portaba la versión correcta de este gen, y desgraciadamente falleció cuatro días después como consecuencia de una respuesta inmune masiva desencadenada por el vector viral.<sup>41</sup> En otros ensayos de terapia génica con vectores integrativos se produjeron efectos adversos derivados de la inserción del gen terapéutico en determinadas localizaciones del genoma, dando lugar a la aparición de leucemias que en algún caso resultaron letales.<sup>42</sup> Si bien es cierto que estos eventos fueron poco frecuentes, condujeron durante unos años a un gran escepticismo sobre la aplicación clínica de la terapia génica.

Actualmente la terapia génica se encuentra en un momento de gran desarrollo en el mundo entero, gracias, en primer lugar, al mayor conocimiento que se tiene de estas estrategias y también a las mejoras de su seguridad y eficacia alcanzadas durante los últimos 10 años.<sup>40</sup> Una nueva era en el campo de la terapia génica proviene del notable avance que se está produciendo en el desarrollo de las técnicas de edición génica que permiten dirigir la modificación génica a secuencias deseadas del genoma.<sup>43-45</sup> Estas herramientas están revolucionando las posibilidades actuales de la terapia génica, pues permitirán no sólo el tratamiento de enfermedades recesivas, sino también de enfermedades dominantes, y de aquellas en las que el gen responsable de la enfermedad necesita una regulación precisa. Así, queda abierta una nueva etapa en la Medicina Personalizada de Precisión.

### APLICACIONES ACTUALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TERAPIA GÉNICA

Si bien el número de medicamentos de terapia génica que han sido registrados es todavía reducido, se está demostrando que la terapia génica es una herramienta de extraordinaria relevancia para el tratamiento de un alto número de enfermedades, algunas de las cuales no tenían tratamiento curativo hasta ahora. Este es

el caso de determinadas enfermedades monogénicas, aunque también de otras enfermedades en las que se están vislumbrando resultados muy prometedores. Por tanto, cabe esperar que en un futuro próximo muchas patologías que no disponen de estrategias terapéuticas efectivas (enfermedades neurodegenerativas, musculares degenerativas, y otras muchas) puedan beneficiarse de estas terapias.

### TERAPIA GÉNICA NO DIRIGIDA DE ENFERMEDADES MONOGENICAS

Las enfermedades monogénicas son aquellas en las que la alteración en un único gen es responsable de la patología. Según la Organización Mundial de la Salud existen alrededor de 10.000 enfermedades monogénicas. Aunque individualmente se consideran enfermedades poco frecuentes, en su conjunto constituyen una importante causa de muerte en todo el mundo.<sup>46</sup> Por la simplicidad del origen genético de la enfermedad y también por la gravedad de muchas de ellas, la terapia génica está demostrando un gran impacto en este tipo de enfermedades. En todos estos casos el objetivo es el de suplir la función del gen afectado, y así restaurar la función normal del mismo.

### TERAPIA GÉNICA EX VIVO EN ENFERMEDADES MONOGENICAS:

En este grupo cabe destacar la terapia génica de enfermedades hematológicas.<sup>39</sup> Los primeros resultados beneficiosos se obtuvieron en pacientes con inmunodeficiencias combinadas graves tales como la inmunodeficiencia causada por déficit de la enzima adenosina desaminasa (SCID-ADA) o la ligada al cromosoma X (SCID-X1).<sup>39</sup> En estas enfermedades congénitas el único tratamiento curativo consistía en el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMHs) de un donante sano compatible. Posteriormente, algunos pacientes fueron tratados con vectores integrativos de primera generación pero desarrollaron leucemias. Sin embargo, gracias a la generación de nuevos vectores, principalmente lentivirales, ninguno de los más de 200 pacientes tratados en la actualidad ha mostrado efectos graves, con periodos de seguimiento que ya son



superiores a los 10 años. Es de destacar que las CMHs de pacientes con SICD-ADA corregidas con un vector retroviral ha constituido el primer medicamento de terapia génica *ex vivo* aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés).

Otras enfermedades hematológicas monogénicas que se están tratando exitosamente son las **hemoglobinopatías, como la beta-talasemia o la anemia de células falciformes**, que son el resultado de alteraciones en la hemoglobina, la proteína encargada del transporte de oxígeno desde los pulmones al resto del cuerpo. Al igual que en las inmunodeficiencias primarias, los pacientes que no poseen un donante adecuado pueden ser tratados mediante terapia génica. Como en el caso anterior, el objeto es el de **insertar una copia funcional del gen de la beta o gama globina en las CMHs de los pacientes mediante vectores lentivirales**.<sup>47,48</sup> Si bien todas estas enfermedades tienen en común que las células afectadas son células maduras o parcialmente indiferenciadas, estudios clínicos recientes han mostrado evidencias clínicas satisfactorias en pacientes con patologías en las propias CMHs, como es el caso de pacientes con anemia de Fanconi.<sup>49,50</sup> Se trata del síndrome por fallo congénito de la médula ósea más frecuente y es debido a mutaciones de pérdida de función en alguno de los 22 genes implicados en una vía de detección y reparación de daños en el ADN de las células.<sup>51</sup> Cuando estos genes están mutados, las CMHs no pueden reparar determinadas lesiones en su material genético y no se replican, por lo que a medida que van muriendo se pierden progresivamente glóbulos blancos, rojos y de plaquetas. Más recientemente se han conseguido también los primeros resultados exitosos de terapia génica *ex vivo* en otras enfermedades monogénicas, tales como la inmunodeficiencia por déficit de adhesión leucocitaria de tipo I (LAD-I), la enfermedad de Hurler y otras.

## TERAPIA GÉNICA *IN VIVO* EN ENFERMEDADES MONOGENICAS

Mediante esta aproximación se ha conseguido ya la aprobación de medicamentos de terapia génica para el **tratamiento de enfermedades metabólicas** (deficiencia de lipoproteína lipasa), **musculares degenerativas** (atrofia muscular espinal) y **oftalmológicas** (distrofia congénita

retiniana). En el caso de la atrofia muscular espinal, los resultados obtenidos han sido tan prometedores que en poco tiempo se ha conseguido la aprobación de un medicamento consistente en un vector AAV portador del gen terapéutico. En el caso de la amaurosis congénita de Leber, se produce una degeneración de la retina por mutaciones en el gen RPE65. La estrategia terapéutica consiste en introducir intraocularmente vectores AAV con una copia del gen funcional en su interior para que alcancen las células fotorreceptoras de la retina y ahí se exprese el gen RPE65 correctamente.<sup>52,53</sup>

Asimismo, se están obteniendo resultados clínicos muy prometedores en otras enfermedades monogénicas, como en el caso de diferentes enfermedades lisosomales (incluyendo mucopolisacaridosis tipo I, enfermedad de Pompe, síndrome de Hurler, leucodistrofia metacromática) o de la **hemofilia** donde los resultados clínicos obtenidos también son muy destacables. La hemofilia se trata de una enfermedad en donde la falta total o parcial de un determinado factor de coagulación (factor VIII en la hemofilia A y IX en la hemofilia B, respectivamente) impide la correcta coagulación de la sangre, con los riesgos consiguientes de hemorragias. En todos estos casos el tratamiento consiste en la administración del gen terapéutico mediante el uso de vectores no integrativos, y en particular de vectores **AAVs** que expresan el factor de coagulación en el hígado.<sup>54,55</sup>

Por último, cabe señalar que **existen otras muchas enfermedades monogénicas en las que este tipo de terapias muy probablemente también tendrán un elevado impacto**. Es el caso de la **epidermólisis bullosa**, actualmente en ensayos clínicos en Europa, o la **fibrosis quística**, una enfermedad causada por mutaciones en el gen CFTR. Este gen codifica una proteína transportadora de membrana que ayuda a diluir el moco que se acumula en los pulmones. Cuando esta proteína es defectuosa o no se produce, el moco se vuelve denso y se acumula, impidiendo respirar correctamente. Dado que se trata de una afectación pulmonar, y las células diana se encuentran en los pulmones, una estrategia que se ha probado en un ensayo clínico en fase IIb es la nebulización repetida de liposomas, vectores no virales que incluyen el gen corregido.<sup>56</sup> Aunque esta estrategia ha supuesto un beneficio terapéutico, aún no se ha llegado a restaurar completamente la función pulmonar en los pacientes.

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

### LA TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER

El cáncer tiene un componente genético muy relevante y numerosas estrategias van dirigidas contra sus dianas genéticas. En la actualidad es en este campo donde hay un mayor desarrollo de estrategias de terapia génica, entre las que se incluyen las terapias con virus oncolíticos y la inmunoterapia génica.<sup>57</sup> La inmunoterapia del cáncer fue considerada en el año 2013 el “Breakthrough of the year” por la prestigiosa revista científica Science.<sup>58</sup>

### VIRUS ONCOLÍTICOS

Los virus oncolíticos son virus que han sido modificados en el laboratorio para que ejerzan un efecto tóxico específico sobre las células tumorales que infecten y, en la medida de lo posible, estimulen una respuesta inmune natural.<sup>59</sup> De esta manera, gracias al diseño en el laboratorio, se puede “programar” a un virus para que se divida de forma específica en las células cancerosas de un paciente provocando la muerte de estas células. Esto se puede realizar gracias a la existencia de determinadas proteínas en las células tumorales y no en las células sanas que controlan la replicación del virus. Además, estos virus pueden ser “armados” con secuencias codificantes de moléculas inmunoestimuladoras que favorecerán el desarrollo de respuestas inmunes frente a la célula tumoral, como GM-CSF<sup>o</sup> o inhibidores de PD-L1<sup>p</sup> para prevenir la resistencia de las células tumorales al sistema inmune.<sup>61</sup>

En la actualidad sólo existe una terapia génica basada en virus oncolíticos aprobada en Europa, que está dirigida al tratamiento intratumoral del melanoma metastásico.<sup>59</sup> Sin embargo, se trata de un campo en fase activa de investigación y desarrollo, en el que se plantean numerosas estrategias antitumorales, como el diseño de nuevos virus mediante simulaciones de biología sintética dirigidas a encontrar la estrategia antitumoral más efectiva.<sup>62,63</sup>

### INMUNOTERAPIA GÉNICA

#### CÉLULAS CAR-T

La combinación de la terapia génica y la terapia celular ha permitido el desarrollo de medicamentos

“CAR” (un acrónimo en inglés que hace referencia a Receptores Quiméricos de Antígenos), cuyo uso **está suponiendo un punto de inflexión en el abordaje del cáncer**. La gran novedad radica en el uso de células vivas, en este caso linfocitos T, modificadas genéticamente<sup>64</sup> para que expresen estos receptores y sean capaces de recibir y responder a estímulos. Los CAR están diseñados para unirse de manera específica a moléculas presentes en determinados tipos celulares, como algunas células tumorales, de manera que las reconozcan y activen respuestas citotóxicas contra ellas. De ahí que las células CAR-T constituyan una estrategia terapéutica fundamentalmente para el tratamiento de pacientes con cáncer, teniendo aplicación especial en el campo de la hematología<sup>65</sup> si bien se espera que tengan aplicación, en un futuro próximo, en otros tumores oncológicos.<sup>66</sup>

Por el momento, han mostrado ser muy eficaces contra la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B,<sup>67,68</sup> y contra los linfomas agresivos de linfocitos B<sup>69-71</sup> en estadios muy avanzados de la enfermedad, cuando ya han sido resistentes a quimioterapia y otras terapias biológicas e incluso al trasplante. Estas enfermedades tienen en común la expresión del antígeno CD19<sup>+</sup> en la superficie de las células tumorales, contra el que va dirigido el linfocito CAR-T.<sup>66</sup> La extraordinaria tasa de respuestas obtenidas en pacientes con enfermedades tan avanzadas, ha generado grandes expectativas, dado que las respuestas se mantienen en casi la mitad de los pacientes a largo plazo y un elevado porcentaje de los mismos pueden estar curados. A día de hoy, estos medicamentos CAR han sido aprobados para su comercialización y uso en EEUU y la Unión Europea para pacientes con las patologías mencionadas en los que no existen otras alternativas terapéuticas eficaces. Ya están muy avanzados los ensayos clínicos con células CART-T frente a la molécula de superficie BCMA (Antígeno de Maduración de Células B, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del mieloma múltiple, y los resultados preliminares son también muy esperanzadores.<sup>72</sup> Con todo, estas terapias tienen efectos secundarios que pueden ser relevantes, y requieren por tanto un manejo hospitalario multidisciplinar, y una producción muy compleja, que determina un alto precio en la actualidad con los consiguientes problemas de accesibilidad y financiación para los sistemas de salud.<sup>73,74</sup>

Los medicamentos CAR-T han supuesto un cambio de paradigma en nuestra manera de enfocar el tratamiento



de las enfermedades neoplásicas y ofrecen unas enormes perspectivas de curación de muchas enfermedades con esta inmunoterapia celular sintética en el futuro inmediato. Ya se están diseñando nuevos **medicamentos CAR más potentes, más seguros y más baratos, para otro tipo de patologías oncológicas, como los tumores sólidos.** Además, podrán diseñarse CARs de manera que se dirijan a otro tipo de dianas y, así, puedan ser empleadas en enfermedades infecciosas o autoinmunes.<sup>65,73</sup>

Sin duda, **un factor que va a impulsar el avance y la mejora de los medicamentos CAR** es el **desarrollo de las nuevas herramientas de edición génica, la bioinformática o el conocimiento derivado de la biología sintética.**<sup>63,64</sup>

#### CÉLULAS CAR-NKS

Las **células CAR-NK** son **linfocitos NK modificados genéticamente para que expresen receptores CAR.** Los linfocitos NK o Natural Killer son un tipo de linfocitos que presentan vesículas con moléculas para la destrucción de células tumorales o de células infectadas por virus. Con esta terapia se busca, además de **equipar genéticamente a los linfocitos para que reconozcan**

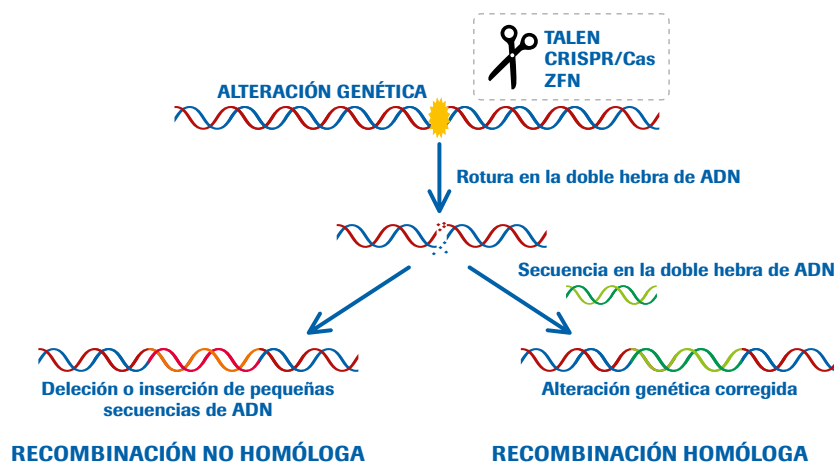
**a las células cancerosas, impulsar su capacidad citotóxica para eliminar el tumor.** Hasta el momento han resultado efectivas en el primer ensayo clínico llevado a cabo para el tratamiento de linfomas CD19<sup>+</sup>.<sup>75,76</sup>

## TERAPIA GÉNICA DIRIGIDA O EDICIÓN GÉNICA

La terapia génica dirigida o edición génica tiene mucho menos tiempo de desarrollo que el resto de estrategias mencionadas anteriormente. Sin embargo, esta estrategia abre nuevas perspectivas a la terapia génica, ya que permitirá, entre otras aplicaciones, reparar la secuencia de genes con mutaciones recesivas o dominantes.<sup>39</sup>

En concreto, esta estrategia consiste en la **modificación *in situ* del ADN mediante la inserción de la secuencia génica en la región deseada del genoma.** Esto se consigue gracias al uso de **nucleasas**, unas enzimas que reconocen de manera específica secuencias de ADN y “cortan” la molécula

Figura 4. Mecanismo de edición génica. Adaptado de (77).



Las **nucleasas** son enzimas capaces de **cortar secuencias específicas de ADN**, introduciendo roturas que son **corregidas por mecanismos moleculares naturales de reparación del ADN.** La unión de los extremos generados en la hebra tras el corte puede resolverse con la posible **pérdida o ganancia de nucleótidos (unión de extremos no homólogos)**, que en la **mayor parte de los casos genera una mutación.** Sin embargo, si además de la nucleasa se provee la secuencia correcta del gen mutado, el resultado puede ser el **reemplazo de la secuencia mutada por la secuencia correcta**, a través de un proceso de **recombinación homóloga**, lo que permite una auténtica **reparación génica o genética.**

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

de ADN (por eso se llaman “tijeras moleculares”). Esto activa la vía natural de reparación de lesiones en el ADN a través de diferentes mecanismos y como resultado se eliminarán o introducirán pequeñas secuencias de nucleótidos, pudiendo corregir la secuencia del gen. Si se provee una secuencia correcta del gen mutado que presente homología a las regiones adyacentes a los sitios de corte, el resultado puede ser el reemplazo de la secuencia mutada por la secuencia correcta, a través de un proceso conocido como recombinación homóloga, corrigiendo así la secuencia original del gen. Con el uso de las nucleasas de diseño se consigue aumentar miles de veces la eficacia de la terapia de edición frente a antiguas aproximaciones que no usaban nucleasas.

Existe una **gran variedad de técnicas** que permiten la edición del genoma celular. Entre las diferentes nucleasas utilizadas, las **CRISPR/Cas son las más novedosas y las más utilizadas en la actualidad, aunque existen otras como las ZFN o las TALEN también de gran relevancia terapéutica** (ver Figura 4). A pesar de que la edición génica se ha empleado preferentemente para la modificación de genes *in vitro*, nuevos abordajes están permitiendo también su uso *in vivo* en modelos experimentales que están abriendo nuevas puertas en el campo de la salud humana.

Una aplicación de la edición por unión de extremos no homólogos está ya en fase de estudios clínicos para la terapia de pacientes con beta-talasemia. Siguiendo la

línea de aprovechar la función de la hemoglobina fetal, se ha propuesto el uso de herramientas de edición génica para eliminar la proteína que actúa bloqueando la expresión de la isoforma fetal en pacientes con beta talasemia.<sup>78</sup> Esta aproximación terapéutica facilita pues la expresión de la hemoglobina fetal, que viene a sustituir la falta de expresión de la hemoglobina adulta.

En el campo todavía experimental, esta misma aplicación de técnicas de edición génica ha mostrado eficacia significativa en CMH de pacientes con anemia de Fanconi. Gracias a la edición génica del gen FANCA (uno de los genes implicados en la **anemia de Fanconi**) en las CMHs extraídas de los pacientes ha sido posible reconstituir una hematopoyesis funcional en animales de experimentación.<sup>79,50</sup>

También es **previsible que diferentes enfermedades degenerativas se vean beneficiadas en un futuro por la terapia de edición génica**. Entre ellas se encuentra la Distrofia Muscular de Duchenne. Se trata de una musculopatía causada por mutaciones en el gen de la distrofina que impiden su expresión. Como consecuencia de ello, se produce una pérdida progresiva del tono muscular, lo que conlleva a la pérdida de la función cardíaca y respiratoria. El gen de la distrofina es el gen más largo descrito, por lo que es demasiado grande para ser empaquetado en alguno de los vectores empleados en terapia génica. Por esta razón, se han planteado estrategias de edición génica para corregir la mutación responsable de la enfermedad.<sup>80</sup>





# RETOS

Las terapias avanzadas no se pueden definir exclusivamente como terapias de futuro, sino que ya han comenzado a ser una realidad terapéutica. No obstante, en la actualidad, la mayor parte de los pacientes que están siendo tratados mediante terapias avanzadas se incluyen en ensayos clínicos o en tratamientos compasivos o consolidados. **Por ello, para que estas terapias avanzadas alcancen la implantación hospitalaria** habrán de superar todavía algunos retos importantes.

## RETOS COMUNES A LAS DIFERENTES TERAPIAS AVANZADAS

Aunque actualmente las terapias avanzadas se encuentran en un periodo incipiente de su desarrollo, es previsible que su papel como estrategias terapéuticas será clave de la medicina del futuro. Sin embargo, la terapia celular y la terapia génica se enfrentan a retos propios e inherentes a cada una de ellas y, también, a una serie de retos comunes a todas las terapias avanzadas, como los que se mencionan a continuación.

- **Se requieren instalaciones especiales que garanticen una fabricación en condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) bajo altos estándares de calidad**, ya que el proceso de producción de los medicamentos de terapias avanzadas resulta complejo.
- **Fabricación a gran escala.** Aunque por el momento la producción de estas terapias individualizadas va dirigida a un reducido número de pacientes, la fabricación de estos productos a gran escala supone un reto que habrá de realizarse asegurando la calidad y requerimientos de las agencias reguladoras.
- **Reducción de costes.** En la actualidad los costes asociados a estas terapias constituyen una barrera importante para su implantación y uso en un elevado número de pacientes. Los nuevos desarrollos para la generación de los medicamentos de terapias avanzadas deberán permitir, por tanto, una reducción significativa de sus costes.
- **Formación especializada por parte de médicos, farmacéuticos y personal de enfermería de hospital.** A diferencia de otras terapias, los medicamentos de terapias avanzadas son medicamentos “vivos” que requieren especial cuidado en su manipulación, con objeto de garantizar su eficacia terapéutica y seguridad. Será pues preciso reconocer a las terapias avanzadas como un nuevo campo del conocimiento en la formación del personal que vaya a manejar estos medicamentos.
- **Necesidad de profundizar en las bases de las patologías a través de la investigación básica y clínica**, ya que el diseño exitoso de las terapias avanzadas en gran medida estará condicionado por los conocimientos acerca de la etiología y patogenia de las diferentes enfermedades.
- **Normativa adaptada a las necesidades y características particulares de las nuevas aplicaciones de las terapias avanzadas.** A pesar de que estas terapias cuentan con su normativa específica, es necesario que la regulación, la legislación y el conocimiento vayan acompañados y, en la medida de lo posible, evolucionen en paralelo. Tanto la EMA como la FDA (*Food and Drugs Administration*) están haciendo esfuerzos por adaptarse regulatoriamente a este campo de conocimiento que avanza rápidamente.

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

### RETOS DE LAS TERAPIAS CELULARES

Las expectativas de futuro de las terapias celulares son prometedoras, pero quedan aún aspectos a los que se deben enfrentar.

- **Mejor conocimiento de los mecanismos de acción.** Se deberá profundizar en el conocimiento de las células como entidad terapéutica, definiendo, en la medida de lo posible, su farmacocinética, farmacodinamia y biodisponibilidad.
- **Mejora de la eficacia terapéutica.** En numerosos casos, la administración de medicamentos basados en células conlleva beneficios terapéuticos moderados, que pueden suponer dificultades serias para su implantación en el medio hospitalario, máxime teniendo en cuenta el coste de dichas terapias. Para optimizar la relación de coste-beneficio de la terapia celular será necesario optimizar no sólo su coste, sino también su eficacia. Para ello será necesario considerar los beneficios que pudieran derivarse de la modificación de dichos medicamentos celulares por procedimientos químicos o genéticos.
- **Dificultad a la hora de aplicar los criterios empleados tradicionalmente para evaluar la eficacia.** La terapia celular, al tratarse de un “medicamento vivo”, presenta particularidades que hacen que estos criterios sean más difíciles de aplicar, o incluso no sean aplicables. Una vez administradas las células a un paciente, éstas pueden sobrevivir más o menos tiempo en el individuo y, por tanto, la eficacia a corto, medio y largo plazo va a depender de la interacción entre la célula y el huésped, haciendo que la monitorización de la respuesta sea diferente a la de un fármaco convencional.

### RETOS DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

La terapia génica es un campo que ha estado en constante evolución durante las últimas décadas. A pesar de los esfuerzos realizados por la comunidad científica, todavía plantea desafíos de gran relevancia para su completa incorporación a la medicina del futuro. Por ello deberá enfrentarse exitosamente a los siguientes retos:

- **Mejora de los procesos de generación de los vectores virales.** Los sistemas actuales de fabricación de los vectores virales son complejos y costosos. Ello también implica que los tiempos necesarios para la fabricación de los vectores virales constituyan un importante cuello de botella en el desarrollo de los ensayos preclínicos y clínicos de terapia génica. Por tanto, será necesario mejorar la tecnología de generación de estos vectores y simplificar los análisis de control de calidad.
- **Disminución de la inmunogenicidad de los vectores terapéuticos.** Los virus de los que proceden los vectores de terapia génica pueden haber infectado previamente al paciente. De ahí que la infusión del vector terapéutico pueda no tener eficacia terapéutica, o pueda inducir una reacción alérgica o choque anafiláctico. Por ello, antes de administrar una terapia génica con vectores virales es necesario realizar test serológicos al paciente para conocer si presenta o no anticuerpos contra el virus, de manera que se diseñe una terapia génica segura y personalizada.
- **Mejora de la eficacia y disminución de la toxicidad de los vectores no virales.** Los vectores no virales constituyen una buena alternativa a los vectores virales, ya que su estructura y métodos de producción son más fáciles de estandarizar y más próximos a los utilizados para la fabricación de fármacos de naturaleza química. A pesar de ello, la eficacia de estos vectores para modificar genéticamente las células diana no es todavía tan elevada en comparación a la obtenida con vectores de naturaleza viral. Asimismo, los vectores no virales suelen presentar mayor toxicidad respecto a los vectores virales como consecuencia de su propia naturaleza, o de los procedimientos necesarios para facilitar su entrada en la célula (por ejemplo nucleofección<sup>4</sup>). Por ello, tanto la eficacia como la toxicidad de los vectores no virales deberán ser mejoradas para que constituyan una alternativa terapéutica real a los vectores virales actualmente utilizados en clínica.
- **Optimización de la “terapia génica dirigida” como alternativa a la “terapia génica no dirigida”.** En la actualidad la mayoría de los trata-



mientos clínicos de terapia génica se fundamentan en terapias no dirigidas, las cuales generaron algunos efectos adversos graves en los ensayos clínicos realizados con vectores de primera generación. Como alternativa han surgido terapias génicas dirigidas en las que se puede precisar el sitio de inserción de las secuencias génicas a transferir, e incluso se puede conseguir una precisa reparación de los defectos génicos responsables de determinadas patologías. Para la implantación progresiva de las terapias génicas dirigidas en la clínica será necesario mejorar su eficacia y comprobar su seguridad, verificando que no producen modificaciones génicas fuera de las regiones diana (alteraciones off-target). De momento, estas herramientas se pueden emplear *ex vivo* porque esto permite seleccionar las células diana de la edición génica. La implantación eficaz de la terapia de edición *in vivo* en humanos requerirá de mejoras significativas antes de que puedan ser implantadas.

## RETOS DE LAS TERAPIAS GÉNICAS EX VIVO

- **Aumento de la eficacia de la modificación génica *ex vivo* en las células diana.** Puesto que en la mayor parte de los casos este proceso se realiza mediante vectores virales integrativos, será preciso aumentar la eficacia de estos vectores mediante la modificación de sus envueltas, el aumento de concentración de las partículas infectivas (título del vector) o el desarrollo de moléculas que faciliten su interacción con las células diana.
- **Simplificación de los procesos de manipulación necesarios para la generación de las células corregidas genéticamente.** En la actualidad el proceso de transferencia génica en las células diana se realiza a través de complejos procesos necesarios para facilitar el contacto de las células con los vectores virales. Estos procedimientos se llevan a cabo en condiciones estériles en salas blancas, bajo condiciones que garantizan la función de las células diana, y a menudo son difíciles de estandarizar. Estos procesos tendrán que simplificarse notablemente para facilitar

el tratamiento de un elevado número de pacientes con costes razonables.

- **Reemplazo progresivo de las terapias génicas *ex vivo* por terapias *in vivo*.** En virtud de la complejidad de las terapias *ex vivo* (que requieren la extracción de las células diana, seguido de su modificación génica *ex vivo* y posterior reinfusión en el paciente, generalmente precedida por protocolos de quimioterapia), será necesario ir desarrollando vectores integrativos altamente eficaces que permitan corregir las células diana tras su administración *in vivo* en el paciente.

## RETOS DE LAS TERAPIAS GÉNICAS IN VIVO

En la actualidad todavía se desconoce en qué medida el efecto terapéutico de la terapia génica *in vivo* perdurará en el tiempo. En función de los resultados que se vayan obteniendo sobre la permanencia del efecto terapéutico asociado a terapias génicas *in vivo*, podrá ser necesario optimizar estos tratamientos en el futuro. En todo caso será preciso atender a los siguientes retos:

- **Aumento de la eficacia de los vectores para potenciar la corrección génica de los tejidos diana.** Puesto que actualmente se necesitan emplear elevadas cantidades de vectores para conseguir eficacias terapéuticas significativas, habrá de mejorarse la fabricación de dichos vectores para conseguir aumentar su eficacia de entrada en las células diana, o su producción en mayores concentraciones.
- **Mejorar el tropismo de los vectores terapéuticos para realizar la transferencia génica de manera específica a las células diana deseadas.** En la actualidad dirigir los vectores terapéuticos a determinados tejidos o células diana constituye una limitación de determinadas terapias génicas *in vivo*. Un ejemplo de esto lo constituye la ausencia de vectores capaces de interaccionar eficazmente *in vivo* con células madre hematopoyéticas de la médula ósea.
- **Desarrollo de vectores poco reconocibles por el sistema inmune.** Una de las limitaciones

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

actuales de la terapia génica *in vivo* radica en que una parte de la población posee anticuerpos contra los mismos. Por otra parte, los vectores actualmente utilizados provocan una elevada respuesta inmune que, por tanto, limita la eficacia de tratamientos posteriores. Para facilitar el tratamiento

único o repetido en un elevado número de pacientes será necesario desarrollar vectores para los que no exista inmunidad natural en la población, y que no despierten una respuesta inmune tras su administración.



# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

Las terapias avanzadas suponen un **avance incuestionable en el tratamiento de numerosas enfermedades hereditarias y adquiridas**. Una de las mejores evidencias de la eficacia de las terapias génicas se observa en los pacientes con determinadas enfermedades raras con mutaciones en una diversidad de genes. Así, tanto la terapia génica de pacientes con inmunodeficiencias primarias, como de otras enfermedades monogénicas muy graves, está mostrando beneficios terapéuticos incuestionables con muy poca toxicidad. Del tratamiento de estas enfermedades muy poco prevalentes se está pasando al tratamiento de patologías con mayor prevalencia, como es el caso de la hemofilia o la anemia de células falciformes, entre otras.

En paralelo a la expectativa que estas terapias están suscitando, las autoridades sanitarias van mostrando inquietud para encontrar sistemas de financiación que permitan la implantación de estas terapias en la práctica clínica actual. Uno de los casos más evidentes que han puesto de manifiesto esta inquietud ha surgido como consecuencia de la generación de linfocitos T modificados genéticamente (*CAR-T cells*), altamente eficaces para el tratamiento de pacientes con leucemias y linfomas de linfocitos B. Debido al elevado número de pacientes candidatos a ser tratados mediante esta terapia avanzada surgió la problemática de cómo hacer compatible su uso con los sistemas de financiación de la sanidad pública. El problema será todavía más acuciante cuando este tipo de aplicaciones muestren eficacia clínica para el tratamiento

de tumores sólidos. Sin duda nos encontramos ante una nueva revolución en el desarrollo farmacéutico, que está permitiendo el tratamiento eficaz - y en muchos casos muy poco tóxico - de enfermedades de mal pronóstico de una manera personalizada.

## RECOMENDACIONES:

---

- **Mejorar el conocimiento sobre las bases celulares y moleculares de la enfermedad**, incluyendo formación específica desde la educación preuniversitaria, pasando por la universitaria y la formación de postgrado.
- **Impulsar iniciativas para la identificación de indicadores** que permitan profundizar en el conocimiento sobre los parámetros que determinan el éxito de estos tratamientos..
- **Promover la financiación de proyectos de investigación** en el campo de las terapias avanzadas para así favorecer el traslado de los resultados alcanzados en estudios preclínicos a la práctica clínica.
- **Potenciar redes de cooperación** para crear sinergias en el trabajo de grupos de investigación expertos en terapia celular y génica, explotando las capacidades de una aproximación multidisciplinar y transversal. Esto permitiría enriquecer el



## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

abordaje con la incorporación de expertos en inteligencia artificial, bioinformática, en técnicas de secuenciación masiva, etc.

- **Definir áreas prioritarias de actuación** para la generación de conocimiento de acuerdo a los recursos disponibles, dado el elevado coste y el complejo proceso de desarrollo de estas terapias.
- **Fomentar la creación de Unidades Mixtas de investigación experimental y clínica** para el desarrollo de estudios clínicos basados en investigación preclínica de calidad. Es necesario avanzar en ciencia básica para profundizar en las bases de las terapias avanzadas y así poder mejorarlas en términos de eficacia y seguridad antes de emplearlas en la clínica.
- **Impulsar estrategias que garanticen el desarrollo de terapias avanzadas**, facilitando la reincorporación de personal de talento y fortaleciendo el desarrollo de terapias propias que licenciar a compañías farmacéuticas. **Facilitar modelos de desarrollo sostenible de las terapias avanzadas**, a través de una mayor cooperación entre la industria y los organismos financiadores de la salud pública, desde las etapas tempranas del proceso, para así contribuir a que éstas lleguen antes a la práctica clínica.
- **Favorecer la cooperación del personal científico con las agencias reguladoras para que estos medicamentos lleguen lo antes posible a quien pueda beneficiarse de ellos**, respetando ante todo los principios de no maleficencia y de beneficencia a los pacientes, e incluyendo la incorporación de sistemas de gestión de la calidad integral en la fabricación de estos medicamentos. Para ello, la regulación tiene que adaptarse a los descubrimientos e innovaciones científicas de manera correcta siendo especialmente relevante que investigadores, clínicos y agencias reguladoras vayan de la mano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Libro Blanco de La Terapia Celular En España.; 2018.
2. Moraleda JM, Blanquer M, Bleda P, et al. Adult stem cell therapy: Dream or reality? *Transpl Immunol.* 2006;17(1):74-77.
3. Terapia celular: posible solución a las enfermedades genéticas. <http://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-celular/>.
4. Parrotta EI, Scalise S, Scaramuzzino L, Cuda G. Stem cells: The game changers of human cardiac disease modelling and regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22).
5. Cell Therapy History: The Foundation Of Cell Therapy. <https://villa-medica.com/cell-therapy-history/>.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-676.
7. Blau HM, Daley GQ. Stem cells in the treatment of disease. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1748-1760.
8. Thomas ED. Bone Marrow Transplantation-Past, Present and Future. *Scand J Immunol.* 1994;39(4):340-345.
9. Sánchez-Guijo F, García-Olmo D, Prósper F, et al. Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research. *Cytotherapy.* 2020;22(1):1-5.
10. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Published May 17, 2017.
11. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrowstem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* 2003;361(9351):45-46.
12. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J.* 2014;168(1).
13. Soria-Juan B, Escacena N, Capilla-González V, et al. Cost-effective, safe, and personalized cell therapy for critical limb ischemia in type 2 diabetes mellitus. *Front Immunol.* 2019;10(Jun).
14. Valiente MR, Nicolás FJ, García-Hernández AM, et al. Cryopreserved amniotic membrane in the treatment of diabetic foot ulcers: A case series. *J Wound Care.* 2018;27(12):806-815.
15. Redondo LM, García V, Peral B, et al. Repair of maxillary cystic bone defects with mesenchymal stem cells seeded on a cross-linked serum scaffold. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018;46(2):222-229.
16. Vega A, Martín-Ferrero MA, Canto F Del, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99(8):1681-1690.
17. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):147-155.
18. Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS One.* 2018;13(5).
19. Blanquer M, Moraleda JM, Iniesta F, et al. Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: A pilot safety study. *Stem Cells.* 2012;30(6):1277-1285.
20. Vaquero J, Zurita M, Mucientes J, et al. Intrathecal cell therapy with autologous stromal cells increases cerebral glucose metabolism and can offer a new approach to the treatment of Alzheimer's type dementia. *Cytotherapy.* 2019;21(4):428-432.
21. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Hotton GR, et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: A clinical and positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8):825-831.
22. Villadiego J, Romo-Madero S, García-Swinburn R, et al. Long-term immunosuppression for CNS mouse xenotransplantation: Effects on nigrostriatal neurodegeneration and neuroprotective carotid body cell therapy. *Xenotransplantation.* 2018;25(6):e12410.

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

23. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327-332.
24. Larcher F, Del Río M. Estrategias terapéuticas innovadoras para la epidermólisis bullosa distrofica recesiva. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):376-382.
25. Castellanos G, Bernabé-García Á, Moraleda JM, Nicolás FJ. Amniotic membrane application for the healing of chronic wounds and ulcers. *Placenta*. 2017;59:146-153.
26. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-1290.
27. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-664.
28. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018-10031.
29. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2018;16(1).
30. Munar A SRR. Treatment of Knee Osteoarthritis with Autologous Expanded Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: 50 Cases Clinical and MRI Results at One Year Follow-Up. *J Stem Cell Res Ther*. 2015;05(06):285.
31. Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Intervertebral Disc Repair by Allogeneic Mesenchymal Bone Marrow Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2017;101(8):1945-1951.
32. Okere B, Lucaccioni L, Dominici M, Iughetti L. Cell therapies for pancreatic beta-cell replenishment. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1).
33. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004;363(9419):1439-1441. Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, et al. Sequential Third-Party Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1580-1585.
34. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Reports*. 2020:1.
35. Terapia génica: posible solución a las enfermedades genéticas. <http://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>.
36. Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, Vegas AJ, Dorkin JR, Anderson DG. Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat Rev Genet*. 2014;15(8):541-555.
37. Sheridan C. Gene therapy finds its niche. *Nat Biotechnol*. 2011;29(2):121-128.
38. Bueren JA, Quintana-Bustamante O, Almarza E, et al. Advances in the gene therapy of monogenic blood cell diseases. *Clin Genet*. 2020;97(1):89-102.
39. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018;359(6372).
40. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab*. 2003;80(1-2):148-158.
41. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest*. 2008;118(9):3132-3142.
42. Porteus MH. A new class of medicines through DNA editing. *N Engl J Med*. 2019;380(10):947-959.
43. Prakash V, Moore M, Yáñez-Muñoz RJ. Current progress in therapeutic gene editing for monogenic diseases. *Mol Ther*. 2016;24(3):465-474.
44. Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther*. 2016;24(3):430-446.



45. World Health Organization. Monogenic diseases. Genes and human diseases. <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>. Published 2019.
46. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479-1493.
47. Harrison C. First gene therapy for  $\beta$ -thalassemia approved. *Nat Biotechnol*. 2019;37(10):1102-1103.
48. Río P, Navarro S, Wang W, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 2019;25(9):1396-1401.
49. Gentner B, Naldini L. *In vivo* Selection for Gene-Corrected HSPCs Advances Gene Therapy for a Rare Stem Cell Disease. *Cell Stem Cell*. 2019;25(5):592-593.
50. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3799-3806.
51. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: Role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(2):57-62.
52. Cideciyan A V, Aleman TS, Boye SL, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15112-15117.
53. Nienhuis AW, Nathwani AC, Davidoff AM. Gene Therapy for Hemophilia. *Mol Ther*. 2017;25(5):1163-1167.
54. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematol (United States)*. 2019;2019(1):1-8.
55. Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):684-691.
56. Picanço-Castro V, Pereira CG, Covas DT, Porto GS, Athanassiadou A, Figueiredo ML. Emerging patent landscape for non-viral vectors used for gene therapy. *Nat Biotechnol*. 2020;38(2):151-157.
57. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013;342(6165):1432-1433.
58. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: Future prospects for oncology . *J Immunother Cancer*. 2018;6(1).
59. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(9):642-662.
60. Wang G, Kang X, Chen KS, et al. An engineered oncolytic virus expressing PD-L1 inhibitors activates tumor neoantigen-specific T cell responses. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-14.
61. Huang H, Liu Y, Liao W, et al. Oncolytic adenovirus programmed by synthetic gene circuit for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-15.
62. Kitada T, DiAndreth B, Teague B, Weiss R. Programming gene and engineered-cell therapies with synthetic biology. *Science*. 2018;359(6376).
63. Lim WA, June CH. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell*. 2017;168(4):724-740.
64. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
65. Watanabe K, Kuramitsu S, Posey AD, June CH. Expanding the therapeutic window for CAR T cell therapy in solid tumors: The knowns and unknowns of CAR T cell biology. *Front Immunol*. 2018;9(2486):1-12.
66. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
67. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-459.
68. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544.
69. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel

## TERAPIAS AVANZADAS: TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

---

- in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42.
70. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56.
71. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1726-1737.
72. Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.* 2019;25(9):1341-1355.
73. Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SA. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135-1141.
74. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545-553.
75. Cully M. Double boost for cancer cell therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):165.
76. What is CRISPR? - Innovative Genomics Institute (IGI). <https://innovativegenomics.org/education/digital-resources/what-is-crispr/>
77. Xu J, Peng C, Sankaran VG, et al. Correction of sickle cell disease in adult mice by interference with fetal hemoglobin silencing. *Science.* 2011;334(6058):993-996.
78. Román-Rodríguez FJ, Ugalde L, Álvarez L, et al. NHEJ-Mediated Repair of CRISPR-Cas9-Induced DNA Breaks Efficiently Corrects Mutations in HSPCs from Patients with Fanconi Anemia. *Cell Stem Cell.* 2019;25(5):607-621.e7.
79. Zhang Y, Li H, Min YL, et al. Enhanced CRISPR-Cas9 correction of Duchenne muscular dystrophy in mice by a self-complementary AAV delivery system. *Sci Adv.* 2020;6(8):1-12.





## NOTAS

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---











