



Las terapias innovadoras que están revolucionando el camino a la medicina del futuro

Dos de ellas son las que se basan en el uso de genes y de células, cuyos principales retos son la fabricación a gran escala y la reducción de costes y que son objeto de análisis en los Informes Anticipando promovidos por la Fundación Instituto Roche.

Las terapias avanzadas se encuentran en una fase incipiente de su desarrollo, pero su papel va a ser clave en la medicina del futuro si se consigue que su fabricación sea a gran escala con una reducción de costes que hoy son una barrera para su implantación y uso en un elevado número de pacientes. Son retos que comparten las terapias avanzadas al igual que la necesidad de una formación especializada por parte de médicos, farmacéuticos y personal de enfermería de hospital, además de que la normativa se vaya adaptando a las necesidades y características particulares de sus nuevas y prometedoras aplicaciones.

Promover la financiación de proyectos de investigación para así favorecer el traslado de los resultados alcanzados en estudios preclínicos a la práctica clínica o 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, son dos de las recomendaciones que se exponen en los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro promovido por la Fundación Instituto Roche, que se centran en dos de esas terapias avanzadas, la terapia celular y la terapia génica.

El estudio, que como el resto de Informes Anticipando tiene como objetivo difundir los avances que se producen en la evolución de la medicina personalizada de precisión, está coordinado por el jefe de la División de Terapias Innovadoras del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Juan Bueren.

Además, en su elaboración han participado como expertos la subdirectora del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, Gloria González-Aseguinolaza; el investigador de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Lluís Montoliu; el jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, José María Moraleda, y el director del Área de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra, Felipe Prósper.

Eficaces

El informe explica que la relevancia de las terapias avanzadas, que son medicamentos altamente innovadores que se basan en el uso de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular), 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”*.

Y, al respecto de las dos terapias que son objeto de análisis, se explica que algunas de sus estrategias llevan años en desarrollo, aplicándose ya en la práctica clínica, como por ejemplo en el tratamiento de ciertas enfermedades de la sangre o en la regeneración de tejidos.

Gracias a ese potencial, *“es posible pensar en aplicaciones futuras para otras patologías, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas, musculares y otras enfermedades complejas”*, e incluso el futuro tiende hacia la combinación de ambas terapias como es

el caso de las células CAR-T, que está irrumpiendo con fuerza en el sistema sanitario para el tratamiento del cáncer.

De todas formas, el informe destaca que éste sería tan solo 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”*.

Pese a que los expertos no pasan por alto que el desarrollo de terapias avanzadas es complejo y su fabricación personalizada está asociada a costes elevados *“que enlentecen su traslación completa a la práctica clínica”*, sí remarcan que los logros ya conseguidos 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.

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

Terapia celular

En el caso de la terapia celular, también destacan que su característica fundamental respecto a otro tipo de fármacos es que se trata de medicamentos vivos puesto que, 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. Además, dependiendo del tipo celular empleado, pueden tener, tras su administración al paciente, una vida media larga, de incluso años.

El informe repasa los tipos celulares más frecuentemente utilizados en la terapia celular, como las células madre embrionarias pluripotentes (ESCs), que se encuentran en terreno experimental; las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), que elude el conflicto ético de las anteriores y cuyo uso en fines terapéuticos evita las complicaciones de encontrar un donante compatible aunque los ensayos clínicos son limitados, y las células madre somáticas adultas multipotentes, que regeneran el tejido en el que se encuentran y pueden ser hematopoyéticas (CMHs) o mesenquimales (MSCs), que han sido utilizadas en numerosas aplicaciones clínicas.

En España, recuerdan los expertos que han elaborado el informe, solo están aprobados dos medicamentos celulares de terapia avanzada, aunque las perspectivas de futuro son muy amplias. Su gran potencial en la medicina regenerativa permite, de hecho, plantear estrategias para la reparación de los tejidos u órganos dañados como consecuencia de lesiones traumáticas, isquémicas, inflamatorias o degenerativas.

En ese sentido, algunas aproximaciones que se plantean en el

informe son la regeneración de las células sanguíneas mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas o las terapias celulares para regeneración miocárdica, de la isquemia de miembros inferiores, para regeneración ósea o cartilago, también para regeneración de la córnea, de enfermedades neurodegenerativas o para la regeneración de la piel.

Covid-19

En el caso de la terapia celular de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, se mencionan sus posibles usos en las de fístulas perianales y rectovaginales -de los pocos medicamentos de terapias avanzadas aprobados en Europa para su comercialización-, la artritis reumatoide, la artrosis, la diabetes mellitus tipo I, la enfermedad del injerto contra receptor e incluso se ha planteado su empleo en procesos que median con inflamación y una respuesta inmune exacerbada como la que surge en el Covid-19.

Entre los retos concretos de la terapia celular, los autores del informe consideran que se deberá profundizar en el conocimiento de las células como entidad terapéutica, definiendo, en la medida de lo posible, su farmacocinética, farmacodinamia y biodisponibilidad, además de estrategias para optimizar la relación de coste-beneficio y su eficacia.

“Para ello será necesario considerar los beneficios que pudieran derivarse de la modificación de dichos medicamentos celulares por procedimientos químicos o genéticos”, consideran. Otro reto a salvar es la dificultad a la hora de aplicar los criterios empleados tradicionalmente para evaluar la eficacia al tratarse de un medicamento vivo, con lo que la monitorización de la respuesta en el paciente es diferente a la de un fármaco convencional.

Terapia génica

De la terapia génica, que consiste en la transferencia de material genético a células de pacientes para tratar o prevenir patologías ya sean hereditarias o adquiridas, se destaca que entre las aproximaciones más relevantes 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.

Como estas modificaciones tienen como objetivo reparar o suplir daños en la secuencia génica de las células de pacientes que se hayan producido por mutaciones adquiridas o hereditarias, 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.

Incluso se ha planteado el uso de la terapia celular en procesos que median con inflamación y una respuesta inmune exacerbada como la que surge en el Covid-19

Los avances científicos están permitiendo que la terapia génica se emplee también para el tratamiento de enfermedades más complejas que las monogénicas para las que se idearon en principio estas estrategias y, más recientemente, para incrementar el beneficio terapéutico de determinadas células, como las del sistema inmune potenciando su efecto antitumoral. En cualquier caso, pese a que esta terapia puede realizarse tanto en células somáticas como en células germinales, la única modalidad aprobada es la terapia génica somática.

Administración

Según la manera de administrar el medicamento de terapia génica se puede hablar de terapia génica *in vivo* o *ex vivo*. En el primer caso, los vectores que incluyen copias funcionales del gen que se encuentra mutado en el paciente se administran directamente para que alcancen las células diana. En el segundo, 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.

Los autores del informe explican, además, que 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, *“intentando minimizar o evitar posibles efectos adversos”,* y que si bien el número de medicamentos de terapia génica que han sido registrados es todavía reducido, se está demostrando que 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 como determinadas enfermedades monogénicas.

Por los resultados prometedores de estas terapias, añaden los expertos, *“cabe esperar que en un futuro próximo muchas patologías que no disponen de estrategias terapéuticas efectivas, como enfermedades neurodegenerativas, musculares degenerativas y otras muchas, puedan beneficiarse de ellas”.*

Entre las aproximaciones en ese sentido, se menciona la terapia génica no dirigida de enfermedades monogénicas, que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son 10.000 y, pese a ser individualmente poco frecuentes, en su conjunto constituyen una importante causa de muerte en todo el mundo.

También se menciona la terapia génica en cáncer, en donde hay un mayor desarrollo de estrategias entre las que se incluyen las terapias con virus oncolíticos y la inmunoterapia génica, y terapia génica dirigida o edición génica, que tiene mucho menos tiempo de desarrollo que el resto de estrategias mencionadas, pero abre nuevas perspectivas ya que permitirá, entre otras aplicaciones, reparar la secuencia de genes con mutaciones recesivas o dominantes.

También en las terapias génicas, un campo que ha estado en continua evolución en las últimas décadas, los autores del informe apuntan que aún plantean desafíos de gran relevancia para su completa incorporación a la medicina del futuro. Entre otros, la mejora de los procesos de generación de los vectores virales, la disminución de la inmunogenicidad de los vectores terapéuticos o la mejora también de la eficacia y disminución de la toxicidad de los vectores no virales. +