EL **MECANISMO DE ACCIÓN** DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA **NO ES LA MAGIA**

En un inicio, los medicamentos de terapia génica se diseñaron para el tratamiento de enfermedades monogénicas, es decir, enfermedades debidas a la alteración de un único gen. A día de hoy, la terapia génica también es utilizada para el tratamiento de enfermedades genéticas complejas como el cáncer. Sin duda, los ATMPs son productos muy prometedores, pero éstos, al igual que el resto de medicamentos, necesitan demostrar un balance beneficio-riesgo positivo en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia, antes de disponer de una autorización de comercialización por parte de las agencias regulatorias.

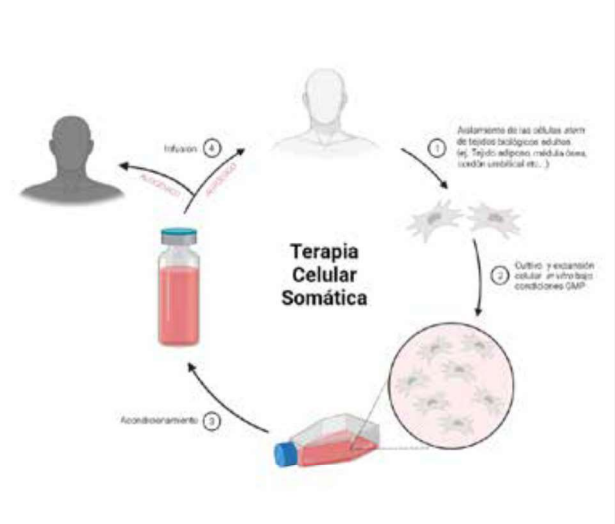
Andrea Romero López, biomédica y farmacéutica, QA & Regulatory Affairs consultant in ALTEN Life Sciences Group

LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS SON PASADO Y PRESENTE, PERO SOBRE TODO SON FUTURO. La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades que a día de hoy no gozan de un tratamiento eficaz es lo que define a las terapias avanzadas.

Los medicamentos de terapia avanzada o ATMPs son medicamentos de base biotecnológica y altamente innovadores que según el Reglamento (CE) n.° 1394/2007 del Parlamento Europeo y la Directiva 2001/83/EC se basan en el uso de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería de tejidos) que previenen o tratan patologías complejas o de mal pronóstico.

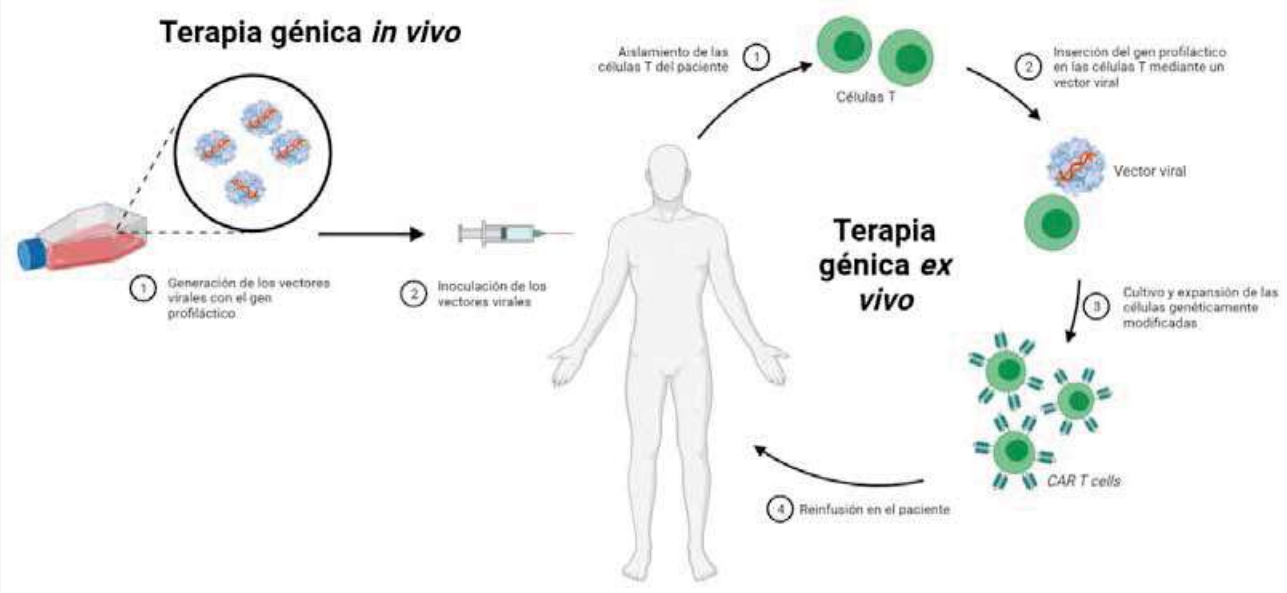
La complejidad científico-técnica asociada a los ATMPs hace que en muchas ocasiones su eficacia clínica se asocie con un acto de magia o de fe por parte del sector farmacéutico tradicional, ya que nos encontramos ante productos cuyo mecanismo de acción dista mucho de la interacción fármaco-receptor propia de los medicamentos de síntesis química o los medicamentos biológicos.

LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA SE CARACTERIZAN por contener células que han sido manipuladas *in vitro* para cambiar sus características biológicas o bien para desarrollar una función diferente a la que realizaban en un inicio. Su origen puede ser autólogo, alogénico y/o xenogénico y su mecanismo de acción se basa en la reparación de tejidos y órganos, convirtiéndose en uno de los pilares fundamentales de la medicina regenerativa y un halo de esperanza en el tratamiento de lesiones degenerativas, isquémicas, traumáticas y/o inflamatorias.



Terapia celular somática. Células cuyo origen puede ser autólogo, alogénico y/o xenogénico, y que han sido manipuladas in vitro para cambiar sus características biológicas y/o para desarrollar una función diferente en el tejido receptor-donante.

Las células "madre" o *stem* son células que se encuentran en todos los organismos pluricelulares, se caracterizan por ser células indiferenciadas con



Terapia génica. En función del mecanismo de acción diseñado para el medicamento, la terapia génica puede ser in vivo (Ej. Luxtura) o ex vivo (Ej.Yescarta). En la terapia génica in vivo los vectores virales se administran directamente en el paciente y éstos alcanzarán las células diana donde se insertará (de forma integrativa o no) el gen profiláctico y ejercerá su función. En cambio, en la terapia génica ex vivo el gen profiláctico se inserta (de forma integrativa o no) en las células diana de manera extracorpórea y son las células modificadas genéticamente las que se infunden en el paciente para ejercer su función terapéutica.

capacidad de dividirse y autorenovarse durante largos periodos de tiempo y diferenciarse hacia múltiples linajes. Originalmente se creía que el mecanismo de acción de los medicamentos de terapia celular somática residía en la capacidad de las células *stem* de reconocer tejidos lesionados y diferenciarse en tipos celulares específicos. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones actuales aceptan que su mecanismo de acción deriva de la capacidad de las células *stem* de liberar factores tróficos y moléculas bioactivas, que activan diferentes cascadas y vías de señalización, promoviendo la reparación del tejido mediante acciones anti-fibróticas, angiogénicas, anti-apoptóticas y anti-oxidativas. Concluyéndose entonces qué mecanismo de acción de los medicamentos de terapia celular somática recae en la capacidad inmunomoduladora de las células *stem*. Un buen ejemplo de la capacidad inmunoreguladora de estos productos es Alofisel cuya indicación terapéutica es el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

Las fístulas perianales son fisuras que penetran en la luz intestinal y la superficie de la piel perianal generando una inflamación local de la zona. Su principio activo (Darvadstrocel) son células *stem* expandidas alogénicas procedentes de tejido adiposo humano adulto. El mecanismo de acción de Darvadstrocel recae en los efectos inmunomoduladores de las células *stem* en el foco de la inflamación, lo que disminuye la inflamación local y favorece la curación de los tejidos que circundan el trayecto fistuloso.

A DIFERENCIA DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA, LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA tienen como objetivo el tratamiento de enfermedades donde existe una causa genética relevante ya sea hereditaria o adquirida. Son productos cuyo principio activo contiene un ácido nucleico "recombinante", o está constituido por él, y cuyo mecanismo de acción se fundamenta en la inserción del gen "recombinante o profiláctico" en las células del paciente (células diana). Su efecto terapéutico podrá ser la adición, sustitución, eliminación y/o inhibición de la expresión de secuencias génicas conocidas en las células del individuo. Ahora bien, resulta necesario transferir el gen "recombinante" a las células diana y para ello se utilizan vectores.

Los vectores utilizados pueden ser de dos tipos virales o no virales, siendo los vectores virales los más utilizados. Por definición un vector viral es un virus, con capacidad de infectar células humanas, que sirve de vehículo para la introducción del gen "recombinante" en la célula diana. Los vectores virales utilizados en terapia génica se encuentran modificados, es decir, no presentan capacidad infecciosa ni patogénica, ya que

en su estructura únicamente presentan aquellos genes que participan en la inserción del gen "recombinante" en las células diana. Asimismo, los vectores virales pueden ser integrativos (favorecen la integración del gen "profiláctico" en el genoma de las células diana lo que hace que cuando estas células se dividan transmitan a su descendencia el gen "profiláctico") o no integrativos (el gen "recombinante" se encuentra formando un episoma en las células diana, por lo que no se integra, y éste no podrá ser transmitido a la descendencia celular). Que un vector viral sea integrativo o no, presenta una gran repercusión sobre el mecanismo de acción del producto y su posología, ya que por lo general la utilización de un vector viral integrativo supone la administración del medicamento una única vez y, por lo tanto, los efectos terapéuticos se presentarán de forma permanente durante toda la vida del paciente, mientras que la utilización de un vector no integrativo implica que el efecto terapéutico desaparecerá a medida que se vayan muriendo las células que contienen el gen "profiláctico" y, por lo tanto, será necesaria una nueva administración del producto. Los vectores adenovirales y los vectores adenoasociados son vectores no integrativos, mientras que los gama-retrovirales y los lentivirales son vectores virales integrativos.

En un inicio los medicamentos de terapia génica se diseñaron para el tratamiento de enfermedades monogénicas, es decir, enfermedades debidas a la alteración de un único gen, como podría ser el caso de Luxturna (Voretigén neparvovec) que está indicado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a una mutación en el gen RPE65. El mecanismo de acción del producto, se basa en la utilización de un vector viral adenoasociado que introduce en la retina de los pacientes el gen "recombinante", sin mutación y, por lo tanto, que expresa la proteína funcional correspondiente a RPE65 del epitelio pigmentario retinal humano, permitiendo restaurar la capacidad visual de los pacientes.

No obstante, a día de hoy, la terapia génica también es utilizada para el tratamiento de enfermedades genéticas complejas como el cáncer, destacándose en este caso el uso de linfocitos T genéticamente modificados o más conocidos como *CAR-T cells*. El concepto "CAR" hace referencia a un receptor de membrana quimérico que se une de manera específica a las células tumorales y activa una respuesta citotóxica contra ellas, favoreciendo la eliminación del tumor. Un ejemplo de este tipo de medicamento sería Yescarta (axicabtagén ciloleucel) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y/o linfoma B primario mediastínico de células grandes. Yescarta se basa en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* con un vector integrativo haciendo que éstas expresen un CAR específico contra CD-19 (marcador específico de las células tumorales). Las células CAR-T positivas anti-CD19 viables se expanden y se vuelven a perfundir al paciente, donde pueden reconocer y eliminar las células tumorales que expresan CD19 favoreciendo la eliminación del tumor.

'No existe duda de que los ATMPs son productos muy prometedores, pero al igual que el resto de medicamentos, necesitan demostrar un balance beneficio riesgo positivo en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia'

Finalmente, no existe duda de que los ATMPs son productos muy prometedores, pero que éstos, al igual que el resto de medicamentos, necesitan demostrar un balance beneficio riesgo positivo en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia, antes de disponer de una autorización de comercialización por parte de las agencias regulatorias. Asimismo, uno de los principales retos asociados a estos productos y que dificulta su llegada a la sociedad, de hoy y de mañana, es la falta de profesionales con un conocimiento dual entre la industria farmacéutica tradicional y las ciencias biomédicas básicas