

LAS TERAPIAS AVANZADAS: UN CAMPO REVOLUCIONARIO EN MEDICINA PERSONALIZADA

Las terapias avanzadas incluyen la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería tisular, como medicamentos para tratar enfermedades. La terapia génica emplea ácidos nucleicos recombinantes como principio activo, mientras que la terapia celular emplea células somáticas, y la ingeniería tisular células o tejidos manipulados por ingeniería.

JOSÉ MARÍA MORALEDA JIMÉNEZ,

Profesor Emérito de la Universidad de Murcia. Coordinador de la Red Española de Terapias Avanzadas (Ricors-TeraV).

Estas terapias representan un avance revolucionario en la medicina personalizada de precisión, dirigida a dianas moleculares específicas, y ofrecen oportunidades únicas para curar enfermedades sin tratamiento actual eficaz. A diferencia de los medicamentos convencionales, de uso crónico, estas terapias tienen mecanismos de acción disruptivos y pueden ser curativas con un solo tratamiento. La terapia génica corrige alteraciones genéticas mediante sofisticadas técnicas de edición génica. Ha demostrado gran éxito en enfermedades congénitas monogénicas, como las inmunodeficiencias severas, anemias congénitas, hemofilia, trastornos metabólicos y enfermedades de depósito. Las células CAR-T o linfocitos T-CAR (del inglés "Chimeric Antigen Receptor"), son linfocitos T modificados genéticamente por medio de vectores virales, para producir un receptor sintético en su superficie, que reconoce antígenos específicos en la célula diana. La fusión del receptor y el antígeno desencadena la activación del linfocito T que destruye selectivamente la célula diana, generando la activación de otras células del sistema inmune que multiplican la reacción.

Los resultados del tratamiento con células CAR-T en neoplasias hematológicas de linfocitos B (leucemias, linfomas, mieloma múltiple), han demostrado unas excelentes tasas de respuesta, y potencial curación en hasta un tercio de los pacientes con enfermedad muy avanzada que habían fallado a todos los tratamientos disponibles. La

terapia celular con células mesenquimales estromales se fundamenta en su gran capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora y regenerativa demostrado en un amplio abanico de enfermedades de base inflamatoria, inmune o degenerativa, ya sea aisladamente o con productos de ingeniería tisular.

En el año 2004, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), creó la Red Española de Terapia Celular (TerCel), para fomentar la colaboración entre investigadores básicos y clínicos en España. Su misión era diseñar medicamentos celulares para tratar enfermedades y trasladar este conocimiento a los pacientes del Sistema Nacional de Salud (SNS). TerCel alcanzó logros significativos en la generación de conocimiento y el desarrollo de ensayos clínicos, posicionándose como líder europeo en este ámbito (véase el "Libro Blanco de la Terapia Celular en España, y la publicación: "Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research" Cytotherapy. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866320/>).

El éxito de TerCel se basó en una estrecha colaboración con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y la creación de la plataforma de salas de producción celular de TerCel que trabaja coordinadamente fabricando medicamentos de terapia avanzada siguiendo estrictas normas de calidad, para los estudios preclínicos y clínicos de la Red. El hito más destacable fue el ensayo clínico multicéntrico fase III liderado por



La visión de TERA V es desarrollar el “modelo español” de generación de medicamentos de terapia avanzada académicos, aumentando el conocimiento científico y la innovación, y paralelamente la manufactura pública descentralizada, cerca del paciente. José Mª. Moraleda.



El ensayo clínico multicéntrico en fase III, liderado por el equipo del Dr Damián García Olmo de la Universidad Autónoma de Madrid, permitió la aprobación del primer medicamento celular por la Agencia Europea del Medicamento, y su posterior comercialización.

el equipo del Dr. Damián García Olmo de la Universidad Autónoma de Madrid, que demostró que el tratamiento con células madre mesenquimales curaba un porcentaje significativamente mayor de úlceras perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con el tratamiento convencional. Este estudio, realizado en colaboración con la empresa española Tigenix, en un ejemplo de colaboración público-privada, permitió la aprobación del primer medicamento celular por la Agencia Europea del Medicamento, y su posterior comercialización por la multinacional Takeda.

TerCel se continuó en el año 2022 por la Red Española de Terapias Avanzadas (TeraV), al amparo de la convocatoria RICORs (Redes de Investigación Cooperativa para alcanzar Resultados en Salud), del ISCIII, financiada por el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. Siguiendo el modelo descentralizado de TerCel, TeraV reúne 32 grupos de investigación (17 clínico-epidemiológicos en hospitales del SNS y 15 de ciencia básica en instituciones académicas), y 358 investigadores avalados por su excelencia científica, colaborando en un proyecto común de investigación traslacional, con el principal objetivo de curar enfermedades con medicamentos de terapia avanzada basados en genes y en células (<https://www.redterav.es>).

TeraV se estructura en cuatro programas principales: Terapia Génica, Inmunoterapia Celular antitumoral, Terapia Celular Somática, y un programa horizontal que proporciona ayuda a los restantes con tecnologías y modelos innovadores. Este programa incluye las veinte salas de producción de terapias avanzadas certificadas por la AEMPS que se integran en la Red, comités de buenas prácticas clínicas, ciencia regulatoria, comunicación, y un programa de formación y colaboración con asociaciones de pacientes,

industria, AEMPS, ONT e instituciones científicas. Todos los Programas comparten una estructura que abarca investigación básica, investigación preclínica y ensayos clínicos en humanos.

Nuestra visión es desarrollar el “modelo español” de generación de medicamentos de terapia avanzada académicos, aumentando el conocimiento científico y la innovación, y paralelamente la manufactura pública descentralizada, cerca del paciente. Este modelo se basa en el trabajo colaborativo de las plataformas de producción celular y viral, y de los hospitales de la Red TeraV, que permiten la realización de ensayos clínicos multicéntricos, y una mayor accesibilidad de las terapias avanzadas a los pacientes, así como un abaratamiento de costos que contribuye a la sostenibilidad del SNS. Ejemplos de éxito del modelo son la autorización de uso por parte de la AEMPS al amparo de la exención hospitalaria, de los CAR-T ARI-0001 y ARI-0002 generados en el Hospital Clinic de Barcelona, integrante de TeraV, para pacientes con leucemia linfoblástica y mieloma, respectivamente. El CAR-T ARI-0001 obtuvo además la designación “Prime” por parte de la EMA. Los ensayos clínicos multicéntricos de ambos CAR-T se realizaron con el liderazgo del Hospital Clinic, en colaboración con grupos de TeraV, y su manufactura e infusión descentralizadas en grupos de la Red.

La Ricors-TeraV defiende este modelo, y las herramientas que permiten su desarrollo como la exención hospitalaria, así como el acceso universal y gratuito a la obtención de material de partida de sustancias de origen humano (SoHO). Esta visión apuesta por una colaboración constante entre hospitales, academia, administraciones, industria y pacientes, promoviendo la innovación y una mayor accesibilidad a estas terapias transformadoras.