



INTRODUCCIÓN A LA REVOLUCIÓN FARMACÉUTICA DEL SIGLO XXI: **LAS TERAPIAS AVANZADAS**

No hay duda de que el tiempo va generando una madurez en todos los tejidos del cuerpo humano. Esta maduración va acompañada de un desgaste natural, que a pesar de los mecanismos intrínsecos de reparación y regeneración de nuestros tejidos y órganos, se va viendo limitada con el aumento de esperanza de vida. Estos mecanismos de regeneración se han visto limitados cuando durante la evolución, ya que la especie humana tuvo que decidir entre una mayor regeneración o una mayor defensa de las agresiones externas.



Mariano García-Arranz, Profesor asociado del departamento de Cirugía en la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Investigador senior del laboratorio de Nuevas Terapias del Instituto de Investigación Sanitario de la Fundación Jiménez Díaz.

DURANTE EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA ESPECIE HEMOS PREFERIDO AUMENTAR nuestro sistema defensivo mediante un entramado inmunológico muy eficaz, lo cual impide a nuestro organismo reparar o renovar grandes cantidades de tejido dañado de forma aguda por medios naturales. Por ello, la medicina ha desarrollado un sistema de trasplantes de órganos que desafortunadamente no está exento de complicaciones como la escasez de donantes o el rechazo inmunológico.

En las últimas décadas, las terapias avanzadas (ingeniería tisular, terapia celular y terapia génica) han generado nuevas esperanzas para tratar de colaborar con nuestro organismo en la reparación de grandes daños tisulares (figura 1). El desarrollo exponencial del conocimiento de la biología, desde la célula a la molécula, está influyendo decisivamente en todos los campos de la medicina. El uso de organismos vivos (terapia celular); el uso de materiales naturales o manufacturados de base biológica (biomateriales/prótesis), entroncando así con la bioingeniería y, últimamente, la modificación biológica de los genes (la terapia génica) en enfermedades con alteraciones monogénicas y especialmente en oncohematología.

En este sentido, la ingeniería tisular, basada en el uso de prótesis y diferentes biomateriales para sustituir órganos o tejidos desgastados es ya una práctica habitual en todos los hospitales. No obstante, los avances en

bioingeniería, así como en la asociación de material vivo a las prótesis, están generando unas expectativas más que prometedoras. Acorde a las definiciones generadas en el marco legislativo europeo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) define la ingeniería tisular como "aquellos productos que contienen o están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería, y de los que se alegan que tienen propiedades, se emplean o se administran a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices".

OTRO HITO QUE SE PRESENTA DESDE HACE DOS DÉCADAS COMO UNA ALTERNATIVA INTERESANTE es la llegada a los hospitales del uso de células vivas. La terapia celular, que tiene como una de sus principales modalidades el uso de células madre (stem cells, SCs), se define por la AEMPS como "el tratamiento de patologías con medicamentos celulares que son los que contienen células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial (especificadas en el Reglamento CE 1394/2007) de sus características biológicas, fisiológicas o estructurales, o que no se pretenden destinar a la

Biodescontaminación VH_2O_2

soluciones personalizadas

misma función esencial en el receptor y en el donante, y presentan propiedades para su uso en humanos mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos”.

En los últimos años, y en especial en tratamientos de hemato-oncología y enfermedades con alteraciones monogénicas, otro de los ‘pilares’ de las terapias avanzadas que ha demostrado su factibilidad y seguridad es la terapia génica. La AEMPS la define como “un medicamento biológico con las características siguientes: incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante o está constituido por él, utilizado en seres humanos o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; o su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga o del producto de la expresión genética de dicha secuencia”.

CENTRÁNDONOS EN LA TERAPIA CELULAR

basada en el uso terapéutico de células popularmente conocidas como células madre, se ha demostrado como un fármaco principalmente para enfermedades inflamatorias e inmunológicas. Brevemente, podemos definir una célula madre como aquella célula con capacidad de autorrenovación y diferenciación, al menos en las células que forman los diferentes órganos en los que residen. Esta capacidad de diferenciarse se presenta especialmente si hay que renovar células en algún tejido (división asimétrica) o mantenerse en su estadio de células madre (división simétrica), por lo que las permite reemplazar células dañadas de los diferentes órganos, atendiendo a pequeños daños asociados con el desgaste celular o con agresiones agudas localizadas. Las células madre se han clasificado en la literatura científica, dependiendo de su capacidad de diferenciación, en totipotentes, pluripotentes, multipotentes o unipotentes, según van perdiendo la capacidad de diferenciarse a tejidos de las diferentes láminas embrionarias. Asimismo, dependiendo de su origen en células embrionarias, pueden ser adultas o iPS (células pluripotentes inducidas).



En Netsteril somos expertos en biodescontaminación VH_2O_2 . Por ello ofrecemos la solución más adecuada para todo tipo de laboratorios de bioseguridad, salas limpias, SAS, cabinas, aisladores, etc.

- Servicios de biodescontaminación ‘ad-hoc’, puntuales o periódicos.
- Servicios de desarrollo, optimización y validación de ciclos VH_2O_2 .
- Implementación de soluciones a medida Solidfog®: sistemas centralizados o mixtos, automáticos o semi-automáticos, equipos móviles independientes, etc.
- Referencias de primer nivel en empresas farmacéuticas y laboratorios de bioseguridad.

saber más



netSteril
THE ART OF CLEAN
MANUFACTURING

Masia 40-42 08110 Montcada i Reixac (Barcelona)
+34 935 554 063
info@netsteril.com • www.netsteril.com

Un breve repaso de la historia de la terapia celular nos lleva a 1959, cuando Edward Donnall Thomas demostró que un organismo irradiado podría beneficiarse de un trasplante de médula ósea, lo cual, junto con Josep Murray les valió el Premio Nobel de Medicina. Este primer uso en humanos de la terapia celular ha ido avanzando a lo largo del tiempo hasta nuestros días, pasando por el Premio Nobel de Medicina en 2007 a M. Capecchi, M. Evans y O. Smithies, por demostrar que las células madre se podían mantenerse de forma ilimitada en cultivo sin perder sus capacidades reparativas o regenerativas; o el premio Nobel del año 2012 a Shinya Yamanaka por el descubrimiento de las células iPS (células pluripotentes inducidas), un tipo de célula adulta que, tras ser reprogramada mediante transfección con cuatro genes específicos, se comportaba de forma idéntica a las células embrionarias. Todos estos avances a nivel científico han generado el primer medicamento de terapia celular (Darvastrocell) aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2018 y cuya comercialización ha sido autorizada a finales del año 2019 en España. Este medicamento de terapia celular de origen español y que actualmente se fabrica en España para todo el mundo ha sido el 'pistoletazo' de salida para que grandes empresas farmacéuticas aumenten su interés por las terapias avanzadas. De hecho, si uno analiza las bases de datos donde se recogen los ensayos clínicos a nivel mundial, actualmente hay más de 15.000 ensayos clínicos activos (clinicaltrials.gov), de los cuales las 3/4 partes son de terapia celular y 1/4 parte son de terapia génica (figura 2).

El auge de estudios y ensayos clínicos de terapia génica de esta última década se debe principalmente a dos aspectos:

1. La modificación del genoma de las células madre para mejorar su anidamiento o efectos.
2. Especialmente, por la aparición de las denominadas CAR-T Cell (Chimeric Antigen Receptor), las cuales modifican los antígenos de membrana de las células T encargadas de responder a los tumores sanguíneos para eliminar todas las células tumorales mediante una secreción masiva de interleuquinas.

ACTUALMENTE EXISTEN APROBADOS DOS MEDICAMENTOS EN EUROPA y tres en EEUU basados en tratamientos de CAR-t cells para leucemias

linfoblásticas CD19 + (Kymriah, Yescarta y Breyanzi). Todos ellos han demostrado una remisión completa del tumor en aquellos pacientes que se superponen al shock provocado por la liberación masiva de citoquinas. No obstante, la comunidad científica en los últimos años ha registrado más de 900 ensayos clínicos para la validación de nuevos tratamientos, empleando CAR-T que tienen otras células como diana de sus modificaciones.

Realmente, el futuro de las terapias avanzadas es muy prometedor, tanto en el caso de la terapia celular como en el caso de la terapia génica, y no podemos descartar la ingeniería de tejidos que, aunque ya consagrada, no deja de mejorar y evolucionar. No obstante, y buscando la seguridad para los pacientes, el proceso de aprobación de los diferentes fármacos será lento y muy costoso, lo que hace que los tratamientos basados en terapias avanzadas tenga un coste muy elevado para los sistemas sanitarios y solo en el caso de una buena gestión para su implantación, se podrá generalizar su uso a un coste asequible para los sistemas nacionales de salud. Aunque si evaluamos su efecto a largo plazo, es muy posible que se muestren como una alternativa económica para la mayoría de las patologías. Hasta la fecha, los tratamientos aprobados (Darvastrocell) así lo están demostrando: un solo tratamiento y un elevado porcentaje de curación, frente a tratamientos continuos con menor tasa de curación y con efectos secundarios en la mayoría de los casos.

Ahora bien, hay tres aspectos fundamentales que estos fármacos están cambiando en el concepto de la medicina tradicional y principalmente en los agentes implicados en ella, médicos y enfermeras:

LOS TRATAMIENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS SON MEDICAMENTOS VIVOS, lo cual implica

que su manipulación y uso necesita un periodo de aprendizaje importante.

Los productos de terapias avanzadas y principalmente los de terapia celular, deben considerarse como una 'herramienta' más dentro del arsenal que tienen los facultativos para el tratamiento de las diferentes patologías, no la solución.

Los resultados de los tratamientos, y en especial de terapia celular, se observan a largo plazo, ya que las células inyectadas deben adaptarse a su nueva localización tisular y ser capaces de activar a las células madre residentes en el organismo, de ahí que sus efectos sean mejores con el paso del tiempo ☺