



LA I+D NADA 'FUTURISTA' QUE COPARÁ APROBACIONES

En 2019, la FDA vaticinó que para 2025 se producirán de 10 a 20 aprobaciones anuales de terapias génicas. De momento, hay 28 ya en el mercado. Y la I+D, creciendo

TEXTO CRISTINA G. REAL ILUSTRACIÓN SHUTTERSTOCK

EL EMPLEO DE TERAPIA GÉNICA para el tratamiento o curación de enfermedades todavía puede sonar a ciencia ficción para algunos, pero en ningún caso es una tendencia *futurista*, término que define a las ideas o conceptos especulativos sobre el futuro y sin base científica. Nada más lejos de la realidad. En la actualidad, son ya 28 los fármacos de uso humano autorizados por la agencia europea EMA que se basan en terapia génica, y la *web* estadounidense que recoge ensayos clínicos en marcha de todo el mundo -*clinicaltrials.gov*- refleja más de 200 ensayos activos con terapias génicas ya en fase 3, más otros 481 en fase 2. En total, hay más de 2.000 compuestos de este tipo en distintas fases de I+D.

El protagonismo de esta disciplina crece exponencialmente. Sólo en el último trimestre de 2022 se produjeron más aprobaciones de terapias génicas por parte de la FDA que en los cinco años anteriores, según los últimos datos publicados por la patronal farmacéutica americana PhRMA, y un informe de la American Society of Gene & Cell Therapy (Asgct) refleja que la oncología y las enfermedades raras se llevan la palma en la I+D farmacéutica de terapias génicas.

Los datos de este trabajo coinciden con los de *clinicaltrials.gov* en la cifra de

terapias génicas en desarrollo -2.022-, incluidas inmunoterapias celulares como las CAR-T. Entre estos compuestos de terapia génica en desarrollo predominan los basados en modificación genética *ex vivo* (en el 28% de los casos), según Asgct. Precisamente las CAR-T, referidas en ocasiones como un tipo de terapia génica celular debido a que implican la alteración de los genes de las células T, son la tecnología más común en la actualidad entre las terapias génicas en desarrollo (48%), seguidas de otras técnicas como TCR-NK, CAR-M y TAC-T.

DEFICIENCIA DE ADA. En definitiva, la terapia génica parece la disciplina *de moda*, pero la idea de alterar un gen para curar o tratar una enfermedad no es nueva, pese a que la primera aprobación de este tipo por la FDA es de 2017. Ya "en la década de 1990 se trata con terapia génica al primer paciente con una patología hematológica: síndrome de deficiencia de adenosina desaminasa (ADA). No obstante, el concepto preclínico de que el ADN defectuoso se puede convertir en ADN correcto empieza a manejarse en la década de 1970", señala Josune Zubizaray, hematóloga del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, y miembro de la Sociedad Española de He-

matología y Hemoterapia.

Desde ese primer salto a la clínica en la década de 1990, "se empiezan a establecer las bases clínicas para trasladar la idea de tratar patologías monogénicas corrigiendo el defecto genético con la metodología disponible en cada momento", es decir, con terapia génica. En hematología, por tanto, su aplicación ha sido estudiada por ejemplo en anemias congénitas, como la drepanocitosis, las talasemias o la anemia de Fanconi. Así, algunos tipos de cáncer y enfermedades hematológicas son candidatas *ideales* para que se investiguen nuevas opciones por esta vía, pero también lo son, por ejemplo, otras enfermedades de origen genético, neurológicas, cardiovasculares e infecciosas.

El paso de las primeras ideas preclínicas a la clínica ha sido testigo de una adaptación de las metodologías para la realización de la terapia génica. Zubizaray recuerda que en los primeros intentos se empleó un gammaretrovirus, pero la observación de riesgos asociados a él dio paso a la introducción de lentivirus, transportadores más seguros que prácticamente se han mantenido hasta la actualidad. "En los últimos años hemos tratado con terapia génica drepanocitosis, talasemia y anemia de Fanconi con medicamentos que emplean lentivirus

LA ALTERACIÓN DE UN GEN PARA TRATAR UNA PATOLOGÍA ES RECIENTE; LLEGÓ AL MERCADO EN 2017

HAY 28 TERAPIAS GÉNICAS APROBADAS YA EN LA UE, Y UNAS 2.000 EN DISTINTAS FASES DE I+D

como vehículo, pero viene pisando muy fuerte la edición génica CRISPR en esa aspiración de mejorar la metodología para hacer terapia génica". Se trata de editar y cambiar la región seleccionada mediante las conocidas *tijeras moleculares* sin necesidad de que haya un vector viral para introducir la información. Para la especialista, "es una tecnología muy prometedora porque se espera que corrija el defecto más eficazmente que la adición de genes mediante virus. Además, esperamos lograr con la edición mediante CRISPR más seguridad y eficacia".

El paso siguiente, la edición de bases, "es también prometedora, puesto que revoluciona aún más este campo", señala Zubizaray. Entre las farmacéuticas que están embarcadas en esta disciplina hay multinacionales como Novartis, Sanofi, Takeda, Biogen, Pfizer

y Bayer, que entre 2019 y 2023 ha invertido más de 3.500 millones de dólares en la creación de una plataforma de I+D en terapia génica y celular, en parte con la compra de BlueRock -especializada en células madre pluripotenciales inducidas-, AskBio -con reconocidas instalaciones de producción a gran escala de virus adenoasociados en su planta española de San Sebastián-, y la colaboración con Mammoth Biosciences,

que tener un conocimiento profundo de la biología subyacente de la enfermedad para saber que te estás dirigiendo al objetivo adecuado y proporcionar valor a los pacientes con un mecanismo farmacéutico que lo permita. Y luego, por supuesto, está el reto de la fabricación de este tipo de productos, y de escalar los procesos necesarios para que esa producción se pueda hacer de forma segura, primero, para abastecer en-

TERAPIA GÉNICA