

# CuadERNos de investigación Terapias avanzadas

**Coautora:** Dra. María José del Pino, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPs).

**Colaboradores:** Dr. Fernando Larcher, Catedrática Marcela del Río y Dra. María José Escámez. Universidad Carlos III de Madrid (UC3M). Centro Investigaciones energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Instituto Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (IISFJD) y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER).



# Terapias avanzadas

[¿Qué son las terapias avanzadas?](#)

[¿Por qué son importantes las terapias avanzadas en las enfermedades raras?](#)

[Marco legal](#)

[Terapia génica](#)

[Ejemplo de medicamento de terapia génica](#)

[Terapia celular](#)

[Ejemplo de medicamento de terapia celular local](#)

[Terapia tisular](#)

[Ejemplo de medicamento de terapia tisular](#)

[Ejemplo de medicamento que combina varias terapias \(terapia celular y terapia génica\): células CAR-T](#)

[Ejemplo de diferentes terapias avanzadas aplicadas al tratamiento de una ER: Epidermolisis Bullosa \(piel de mariposa\)](#)



## ¿ Qué son las terapias avanzadas?

Las terapias avanzadas (TA) son estrategias terapéuticas innovadoras de uso humano basadas en el uso de **genes** (terapia génica), **células** (terapia celular somática), **tejidos** (ingeniería tisular) o combinación de éstas, en función de lo que se utilice como principio activo, con el objetivo de prevenir o tratar diversas enfermedades.

Ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades, tanto de alta como de baja prevalencia, que hasta ahora, carecen de tratamientos eficaces y pueden constituir tratamientos especializados.

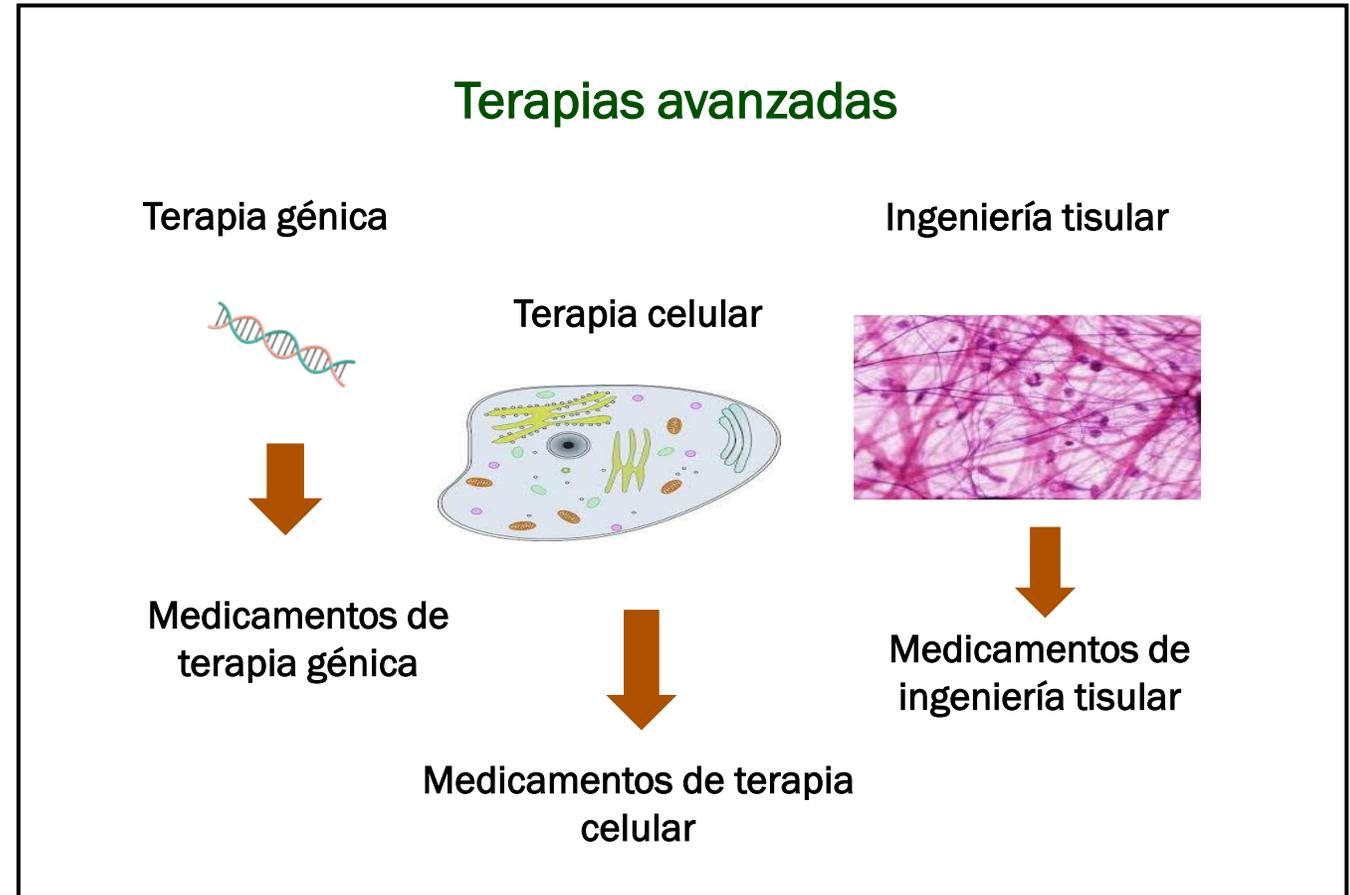


Fig. 1. Esquema de los distintos tipos de tratamientos de terapias avanzadas. Fuente: elaboración propia

# ¿Por qué son importantes las terapias avanzadas en las ER?

En el caso de las enfermedades raras (ER), las terapias avanzadas suponen una importante alternativa, por ejemplo, para el tratamiento por terapia génica de ER monogénicas (en las que solo un gen está afectado).

En la actualidad, de los 13 medicamentos de terapias avanzadas autorizados en Europa, 11 tienen designación de \*medicamentos huérfanos. Esto significa que muchos de ellos están dirigidos a ER.

Actualmente, hay muy pocos medicamentos de terapias avanzadas aprobados por las agencias reguladoras y que hayan sido comercializados. En cambio, existen muchos medicamentos en investigación preclínica, y decenas de ellos en fase de ensayo clínico.

Medicamento	Fecha de autorización	Tipo de terapia	Indicación	Estado actual
Chondrocelect®	2009	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	Retirada de la autorización
Glybera®	2012	Terapia génica	Déficit de proteína lipasa hereditaria	Retirada de la autorización
MACI®	2013	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	Retirada de la autorización
Provenge®	2013	Terapia celular	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	Retirada de la autorización
Holoclax®	2015	Ingeniería de tejidos	Quemaduras oculares por agentes químicos o físicos	Decisión de no financiación
Imylgic®	2015	Terapia génica	Melanoma irrecable metastásico	Decisión de no financiación
Strimvelis®	2015	Terapia génica	ADA-SCID*	No disponible actualmente
Zalmoxis®	2015	Terapia celular	Tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas	Decisión de no financiación
Spherox®	2017	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	No disponible actualmente
Alofisel®	2018	Terapia celular	Fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn	Comercializado en España
Kymriah®	2018	Terapia génica	Leucemia linfoblástica aguda de células B. Linfoma B difuso de células grandes	Comercializado en España
Yescarta®	2018	Terapia génica	Linfoma B difuso de células grandes. Linfoma B primario mediastínico de células grandes	Comercializado en España
Luxturna®	2018	Terapia génica	Distrofia retinal	No disponible actualmente
Zynteglo®	2019	Terapia génica	Talasemia beta dependiente de transfusión	No disponible actualmente
Zolgensma®	2020	Terapia génica	Atrofia muscular espinal	No disponible actualmente
Tecartus	2020	Terapia génica	Linfoma refractario o recurrente de células del manto	Autorización condicional
Libmeldy	2020	Terapia génica	Leucodistrofia metacromática	Autorizado
Abecma	2021	Terapia génica	Mieloma múltiple	Autorización condicional

\* Inmunodeficiencia combinada grave debida al déficit de adenosina desaminasa

\* Para mayor claridad, consultar el cuadERno de medicamentos huérfanos (<https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/documentos/cuaderno-mm-hh.pdf>)

**Tabla 1. Medicamentos de terapia avanzada autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).** Con una estrella se indican aquellos dirigidos a ER. Fuente: Fernández García,S., Obach Cortadellas, M. & Riera Armengol, P., 2020. Medicina de precisión: de la población al individuo. Butlletí d'informació terapèutica, 31 (9): 57-64

## Marco legal

El marco legal de estos medicamentos fue impulsado gracias al desarrollo de un **Reglamento europeo específico del año 2007** sobre **medicamentos de terapia avanzada**.

Los medicamentos de terapia avanzada preparados industrialmente o fabricados por un método que supone un proceso industrial tienen que ser autorizados a través de la **EMA**. La EMA cuenta con un Comité de Terapias Avanzadas que juega un papel central en la valoración científica de estos medicamentos.

Existen algunos medicamentos que se desarrollan e impulsan desde el ámbito público y en este caso, se pueden preparar de forma no rutinaria ya que son productos destinados a medida a un solo paciente y no fabricados industrialmente. En este caso, en España, es la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** quien autoriza este tipo de medicamentos de TA.

En cualquier caso, estos medicamentos tienen unos elevados requisitos de calidad, eficacia y seguridad antes de poder ser utilizados en humanos.



Fig.3. Edificio de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Ámsterdam, Países Bajos. Fuente: Piroshka van de Wouw / Reuters.

## Terapia génica

La **terapia génica** es el conjunto de técnicas que permite sustituir, añadir, desactivar o reparar genes defectuosos transfiriendo material genético a una célula, con fines terapéuticos.

En el desarrollo de la terapia génica hay que tener en cuenta diversos factores:

- Cuál es “tejido diana”, es decir, el que va a recibir la terapia.
- Cuál es el vector adecuado (que puede ser un vector viral o no viral) que servirá para introducir el gen en la célula diana.
- Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia.

Para transferir el gen terapéutico o las herramientas de corrección en las células se utilizan **vectores** que pueden ser virus (retrovirus, lentivirus, adenovirus, adenoasociados, herpes virus) u otros (liposomas, polimeros, ADN desnudo, conjugados moleculares). Se trata de virus modificados que no son patogénicos.

Por otro lado, en la actualidad, existen **nuevas terapias de edición génica** que permiten la manipulación, modificación o alteración directa de una secuencia de ADN de **forma más dirigida**, mediante el uso de “tijeras moleculares” (nucleasas de precisión: ZFN, TALEN y/o CRISPR).

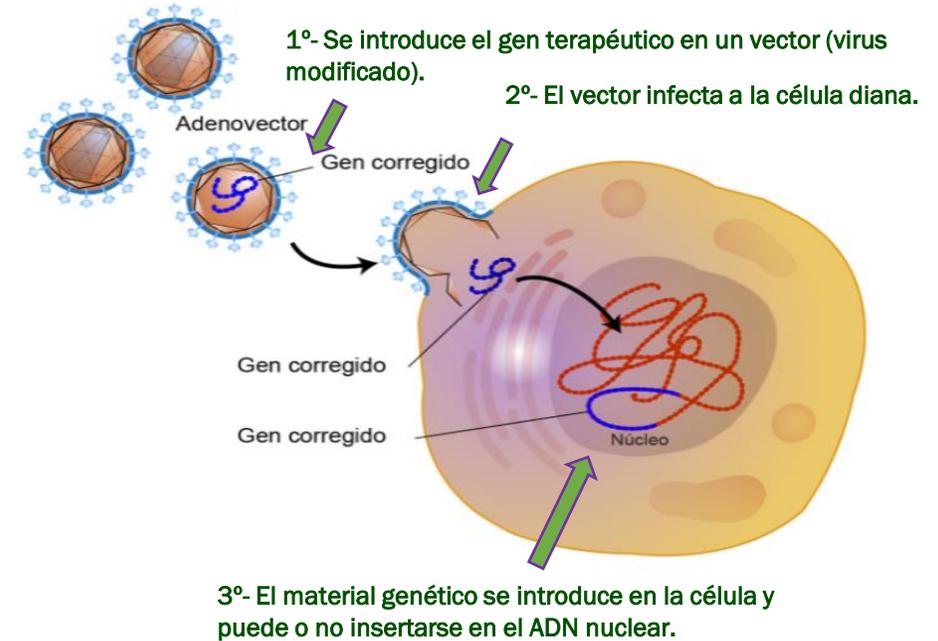


Fig.2. Esquema simplificado de terapia génica . Fuente: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Terapia-genica>

## Terapia génica

Se emplean 2 estrategias de transferencia génica y manipulación:

- ❑ **In vivo:** consiste en administrar directamente al paciente el gen terapéutico o las herramientas de corrección en las células del organismo. En principio es una estrategia más sencilla, pero en la actualidad, el procedimiento es poco eficaz.
- ❑ **Ex vivo:** consiste en extraer las células de un paciente, repararlas en el laboratorio y reimplantar en el organismo del individuo en cuestión. Es una técnica más compleja y costosa, aunque la más empleada hasta el momento.



Fig. 4. Terapia génica “in vivo” y “ex vivo”. Fuente:  
<https://www.tucuentasmucho.com/sobre-tu-cuentas-mucho> (Novartis)

## Ejemplo de medicamento de terapia génica

La **Atrofia Muscular Espinal (AME)** es una enfermedad neuromuscular que se produce cuando no funciona bien el gen que produce una proteína relacionada con las neuronas motoras y, por tanto, los niveles de esta proteína son muy bajos.

A través de una estrategia de terapia génica se introduce el gen terapéutico dentro de un virus modificado no patógeno (scAAV) que actúa como vector. Estos vectores, que contienen el gen terapéutico, se producen a gran escala en el laboratorio y se administran en el paciente mediante una inyección que puede ser intramuscular, intravenosa, intracerebroventricular o intratecal.

Cuando el virus alcanza a la célula diana como, por ejemplo, a las células del músculo esquelético, libera el gen terapéutico en el interior de las células.

Mediante esta estrategia se consigue producir la proteína (deficitaria en el paciente) hasta alcanzar los niveles normales.

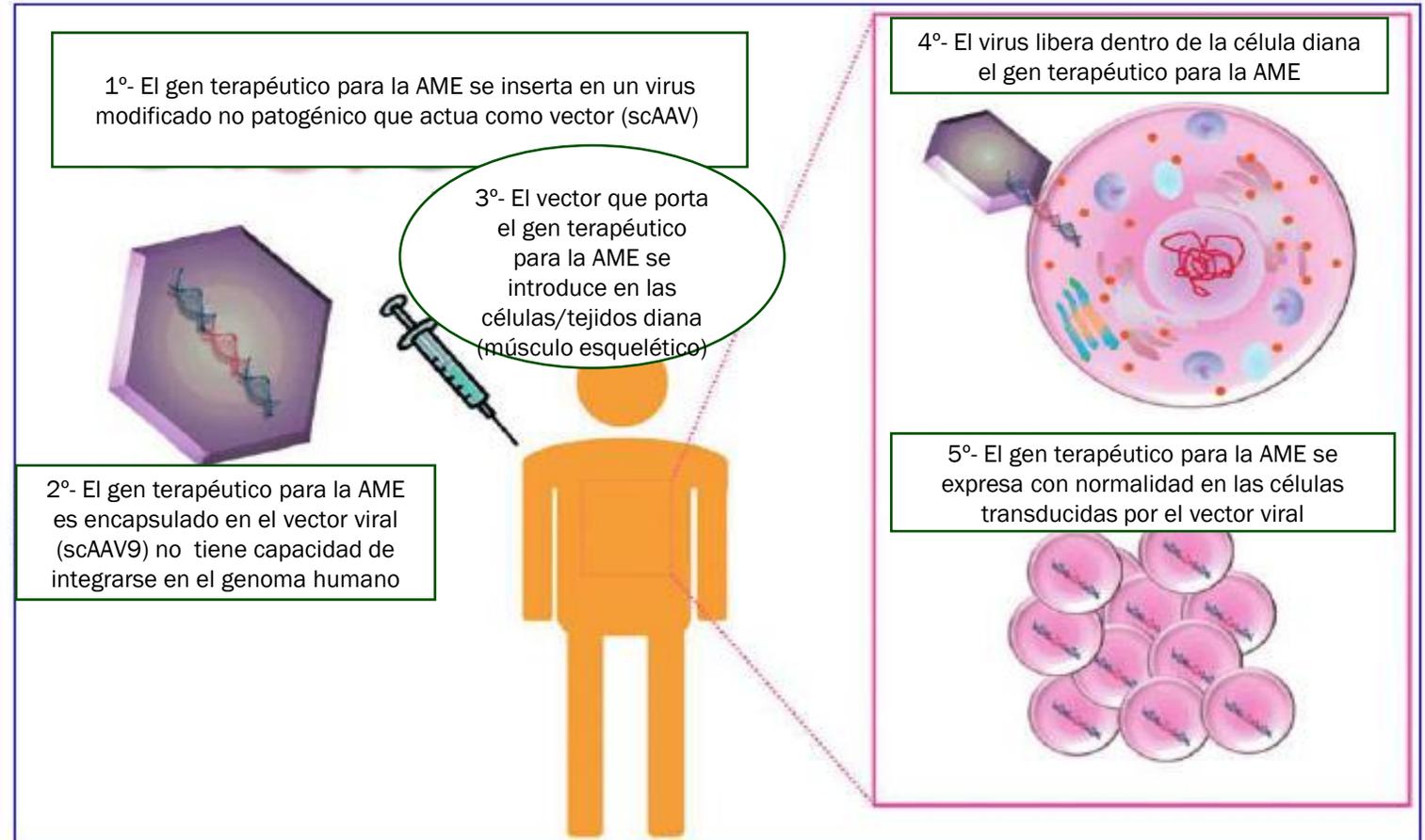


Fig. 5. **Terapia génica en Atrofia Muscular Espinal (AME)**. Ejemplo simplificado. Fuente: Mulcahy et al., 2014. Gene Therapy: A Promising Approach to Treating Spinal Muscular Atrophy. HUMAN GENE THERAPY 25:575-586

La terapia celular tiene como objetivo el tratamiento de enfermedades, mediante el uso de células vivas somáticas (fundamentalmente obtenidas de tejidos adultos). Estas células se manipulan y se modifican, y se cultivan en el laboratorio antes de ser administradas al paciente.

Las células pueden proceder del paciente (células autólogas), de un donante sano (células alogénicas) o de un animal (xenogénicas) y se puede administrar de forma sistémica o local.

**\*sistémico:** tratamiento para el que se administran sustancias que viajan por el torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo.

## Ejemplo de terapia celular sistémica\*

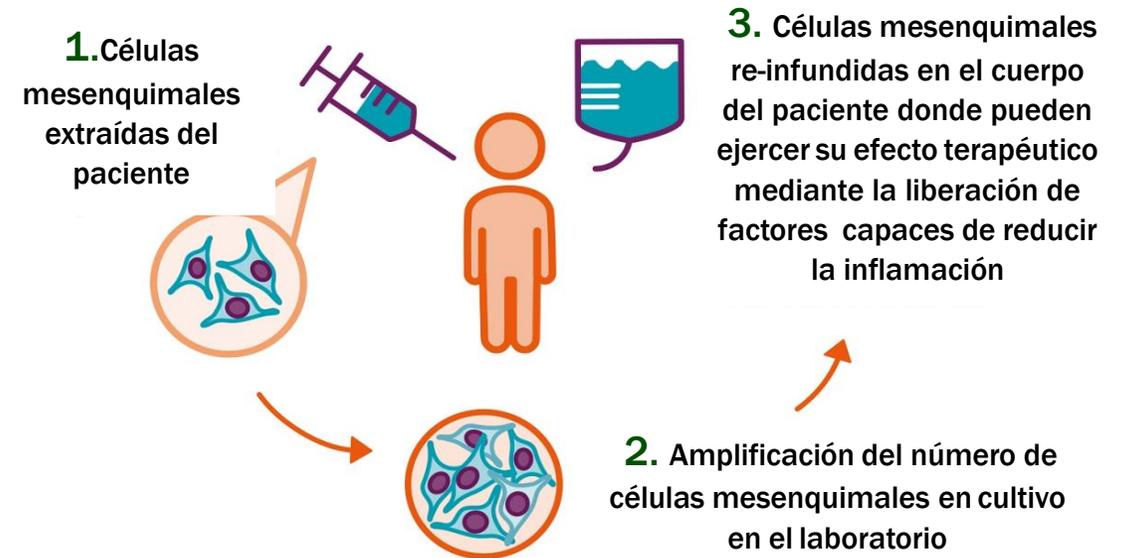
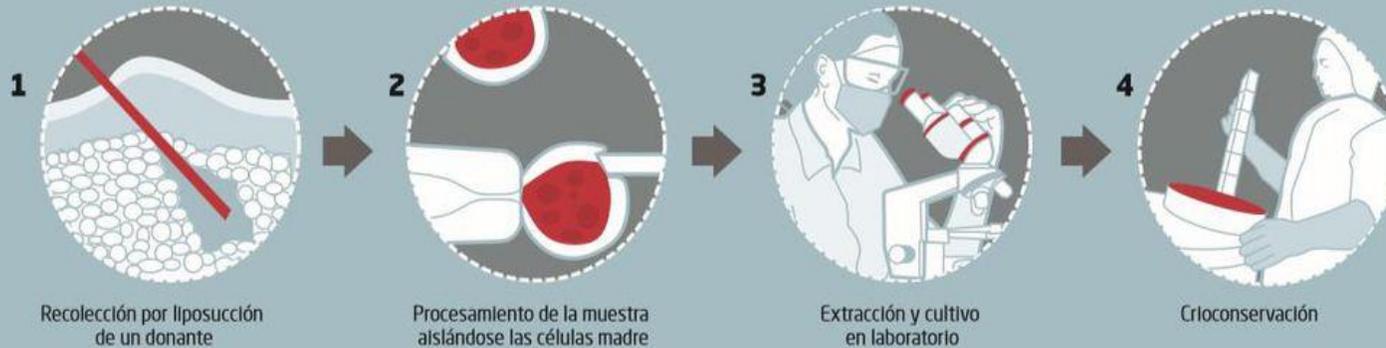


Fig. 6. Esquema modificado del funcionamiento de la terapia celular sistémica mediante el uso de células mesenquimales autólogas, para la producción de factores que ayudan a reducir la inflamación en enfermedades como la esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. Fuente: Sociedad MS. (<https://www.mssociety.org.uk>)

## Ejemplo de medicamento de terapia celular local

### CÓMO SE PRODUCE

El proceso de fabricación de Alofisel® comienza con la recogida de tejido adiposo (a partir de células grasas) de un donante adulto por liposucción, del que se aíslan las células madre, se cultivan en el laboratorio en condiciones de máxima esterilidad y se crioconservan. Cuando el laboratorio recibe una solicitud de producto, se preparan las células madre para su uso clínico.



### CÓMO SE ADMINISTRA

Dos o tres semanas antes de su administración, es necesario el acondicionamiento de la fístula y posibles abscesos. En un único procedimiento quirúrgico, mínimamente invasivo, un cirujano especialista inyecta Alofisel® en el tejido que rodea el orificio interno, a lo largo de las paredes del trayecto de la fístula, y en el orificio externo. Finalmente se masajea suavemente y se cubre con una venda.

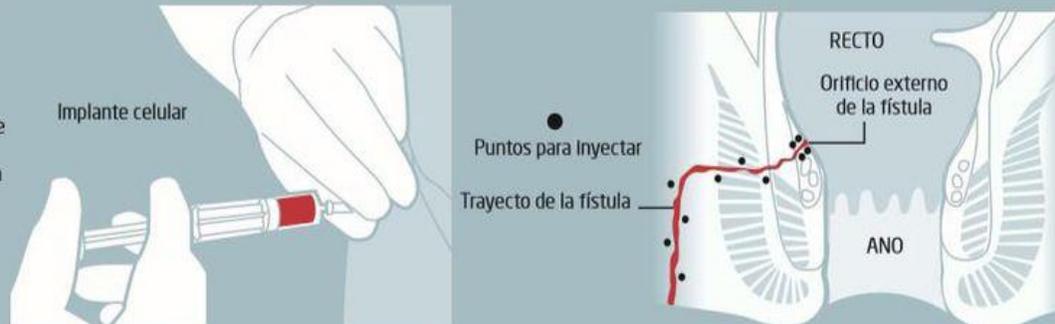


Fig. 8. Ejemplo de un medicamento de terapia celular (Alofisel®) a partir de células madre mesenquimales de tejido adiposo para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn.

Fuente: <https://www.mariairanzobiotec.com/celulas-madre-enfermedad-de-crohn/alofisel-terapia-1-768x1063/>.

## Terapia tisular

Los medicamentos de ingeniería tisular (tejidos) están formados por células ensambladas en un soporte biológico (biomaterial) empleando técnicas de bioingeniería, con el objetivo de regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Las células pueden ser de origen humano (origen autólogo o alogénico) o animal o mixto, viables o no y se administran mediante el trasplante quirúrgico. Los tejidos “ingenierizados” también pueden contener otros elementos, como productos celulares, biomoléculas, sustancias químicas, además de biomateriales, soportes o matrices.

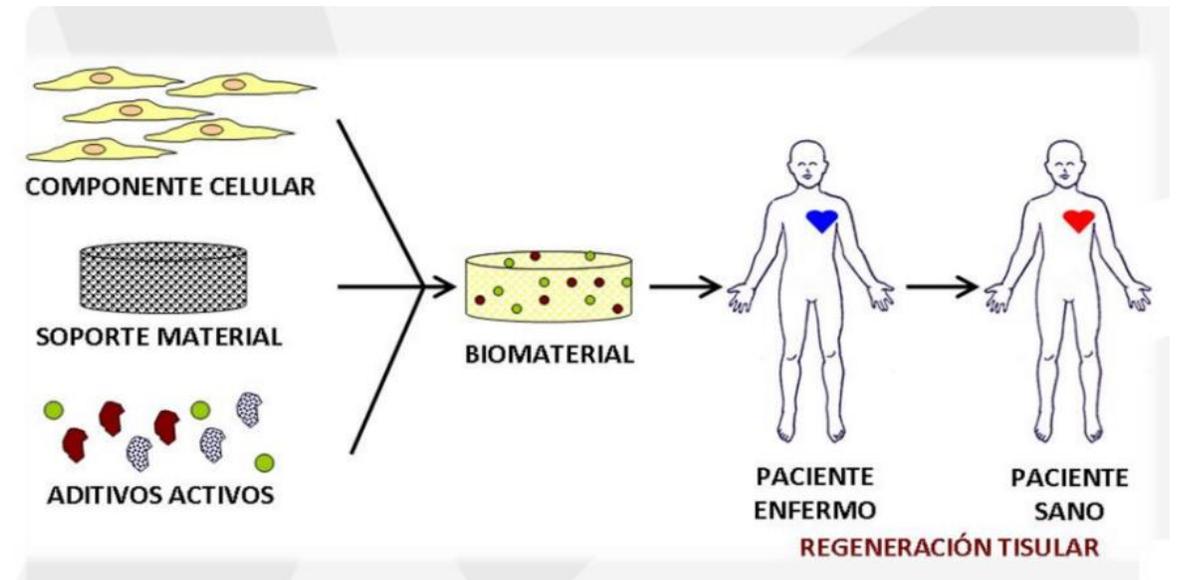


Fig. 9. Esquema simplificado de ingeniería de tejidos. Fuente: Jornada Científica IMIDA/IMIB.

<http://www.imib.es/ServletDocument?document=52829>

## Ejemplo de medicamento de terapia tisular

Los pacientes con **deficiencia de células madre límbicas** debido, por ejemplo, a quemaduras químicas en los ojos o enfermedades degenerativas, podrían ser tratados con un medicamento de terapia tisular.

El tratamiento consiste en extraer células madre del limbo del paciente (en el borde de la córnea) y después cultivarlas en el laboratorio, de manera que se puedan utilizar para reparar el epitelio corneal dañado.

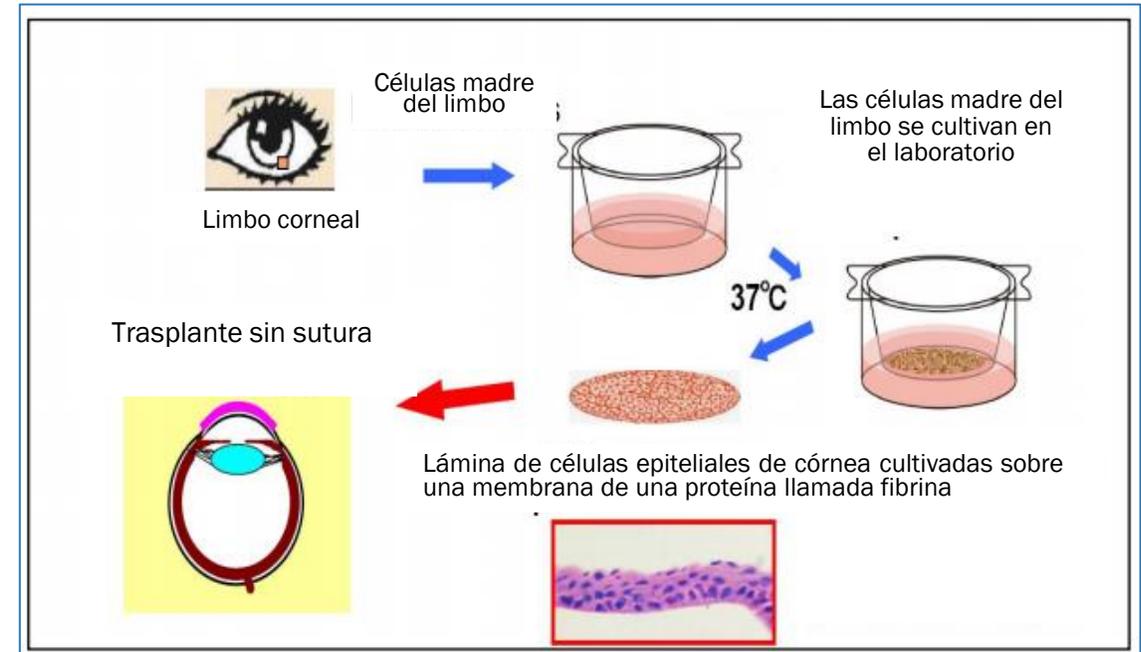


Fig. 10. Holoclar®. Ejemplo de un Medicamento Huérfano de ingeniería tisular aprobado para el tratamiento de pacientes con deficiencia de células madre del limbo, de carácter moderado a grave, debida a quemaduras. Fuente: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) and ATMP Regulation. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-4-advanced-therapy-medicinal-products-atmps\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-4-advanced-therapy-medicinal-products-atmps_en.pdf)

## Ejemplo de medicamento que combina varias terapias (terapia celular y terapia génica): células CAR-T

La terapia con células CAR-T es un tipo de tratamiento en el que las células T (también llamadas linfocitos T, que son un tipo de célula del sistema inmunitario) del paciente se modifican en el laboratorio para que ataquen a las células cancerosas.

Una de las particularidades de este tipo de terapia avanzada es que se combinan y asocian 2 tipos de terapia, terapia celular y terapia génica:

- **Terapia celular:** porque se utilizan linfocitos T del paciente.
- **Terapia génica:** porque los linfocitos T son modificados genéticamente.

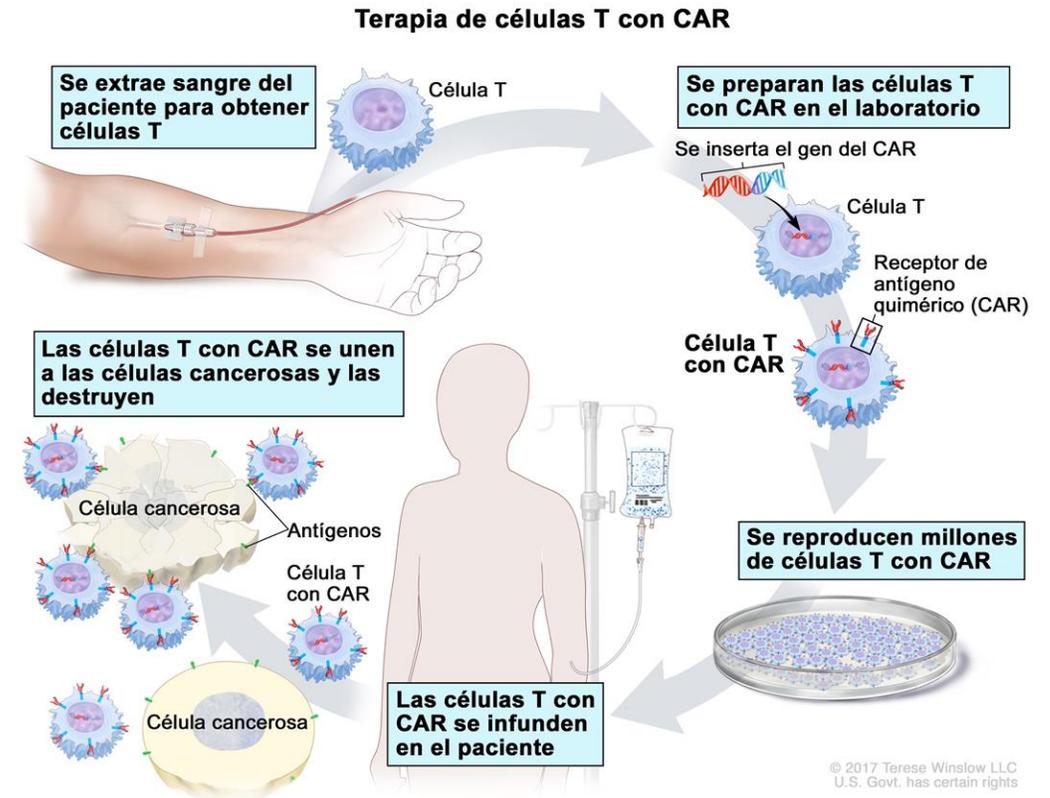


Fig. 11. Ejemplo un medicamento mixto en el que se combina dos terapias avanzadas, la terapia celular y la terapia génica. Infografía sobre la terapia CAR-T. Fuente: Instituto Nacional del Cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-celulas-t-con-car>).

## Ejemplo de medicamento que combina varias terapias (terapia celular y terapia génica de edición); Epidermolisis bullosa (piel de mariposa)

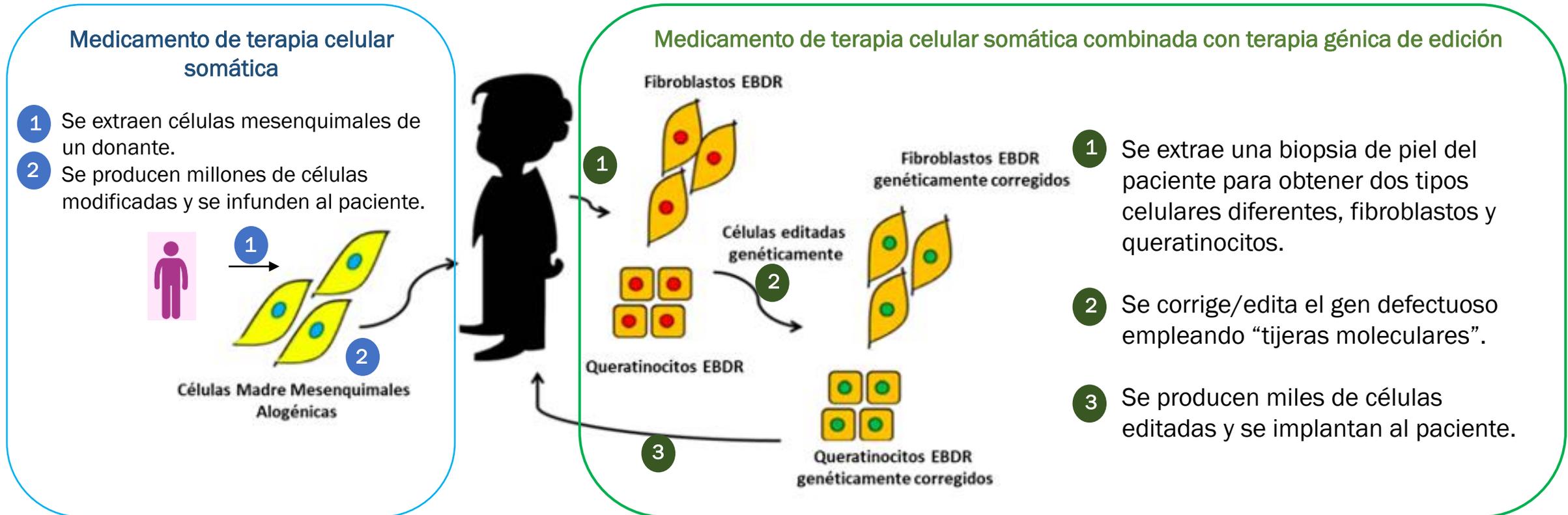


Fig. 12. Terapias avanzadas para el tratamiento de la epidermolisis bullosa distrófica recesiva (EBDR) o piel de mariposa. Esquema de las múltiples estrategias terapéuticas en desarrollo. Fuente: tesis de José Bonafont, 2020 ([https://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/31881/tesis\\_jose\\_bonafont\\_arago\\_2020.pdf](https://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/31881/tesis_jose_bonafont_arago_2020.pdf)).