

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24



Revolucionando la Farmacia Hospitalaria: el impacto transformador de la terapia génica

Terapias Avanzadas, terapia génica, una nueva terapéutica

Mabel Loza, Antonio Gómez, Inés Ardao, Antón L. Martínez

Catedrática de Farmacología, Universidad de Santiago de Compostela

CiMUS
Center for Research
in Molecular Medicine and
Chronic Diseases

biofarma
Early Drug Discovery

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Históricamente los medicamentos han mejorado la calidad de vida

- La vacuna de la viruela ha evitado millones de muertes. La vacuna covid...
- Por cada euro invertido el sistema ahorra 10 euros de costes sanitarios.
- Cada año de esperanza de vida ganado en nuestras sociedades se relaciona en un 70% con la innovación farmacéutica.

...La penicilina inauguró la farmacología moderna



A CORUÑA 17-19 OCT 24

En plena guerra mundial, la penicilina mostró la importancia estratégica de los medicamentos.

El proceso de I+D de medicamentos adquirió un gran valor tras la postguerra y se inició una época dorada del descubrimiento de fármacos en el siglo XX.

Raviña Rubira, E. Medicamentos, pasado, presente y futuro. Discurso de entrada en la Real Academia de Farmacia. Sección Galicia

Un ejemplo más reciente. La curación de la úlcera gástrica

Whereas microbiologists had no dogma to overcome about the causes of gastritis and peptic ulcers, the wider medical community remained hard to convince. Even the first major publication of their results, in this journal in 1984, was a difficult hurdle (*Lancet* 1984; **1**: 1311–15). The editors, Marshall recalls, found it difficult to find reviewers who could agree the paper was important, general, and interesting enough to be published. It was partly with the assistance of Skirrow that the article finally appeared.

The same year, in an act born to some extent of frustration, Marshall deliberately infected himself by drinking a solution swimming with the bacterium, as part of a successful and widely reported experiment to prove Koch's postulates. But many clinicians still remained unmoved. It wasn't until the early 1990s that the evidence of Marshall and Warren became impossible to ignore, at which point pharmaceutical development and clinical practice underwent a shift towards eradication of *H pylori* to treat ulcers.

The Nobel Prize came a decade later, and was richly deserved says Adrian Lee, a leading *H pylori* researcher who was among those microbiologists at the Brussels conference. Although other researchers had reported seeing spiral

Profile

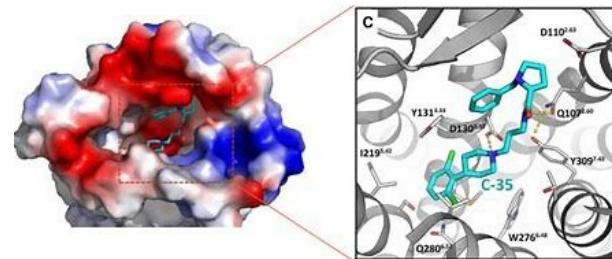
2005 Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall



CAUSAS PROFUNDAS DE LA ENFERMEDAD



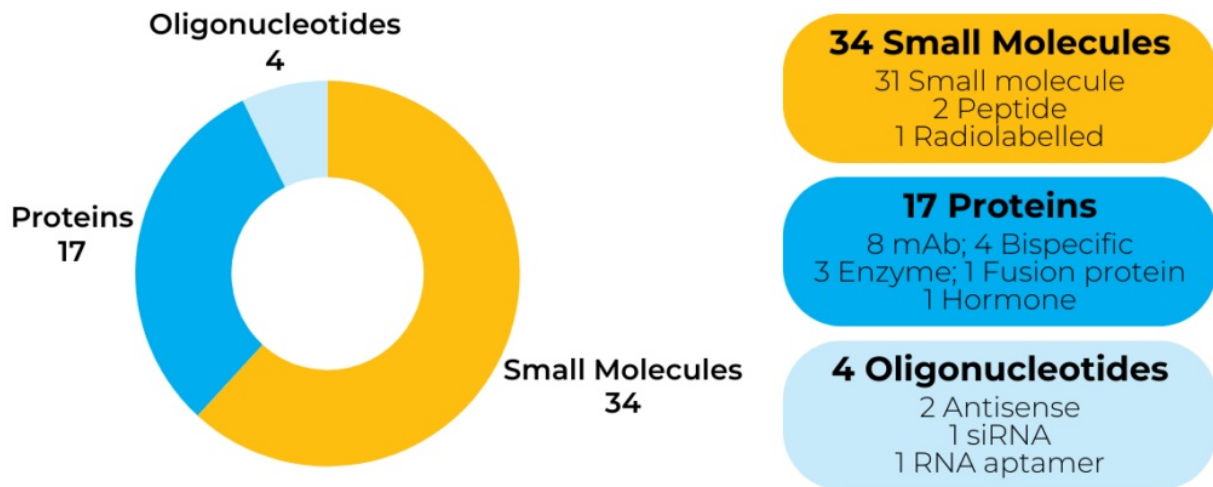
NIVEL CLÍNICO (SÍNTOMAS)



“Cualquier tecnología suficientemente avanzada es indistinguible de la magia” (A.C. Clarke)

Las pequeñas moléculas siguen constituyendo los principales nuevos fármacos

FDA Novel Drugs Approvals 2023



Small Molecule FDA Novel Drug Approvals Increase by Over 50% in 2023

LA NATURALEZA DE LOS FÁRMACOS

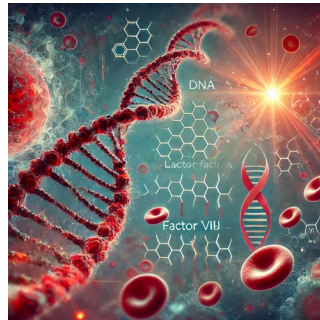
- Química: Los medicamentos de bajo peso molecular.
- Biológica: Los medicamentos biológicos: Proteínas, vacunas, anticuerpos, conjugados, proteínas de fusión...

Terapias Avanzadas
(Separadas por las Agencias
regulatorias)



Los **medicamentos de terapia avanzada** son medicamentos de uso humano basados en genes (**terapia génica**), células (**terapia celular**) o tejidos (**ingeniería tisular**), que incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

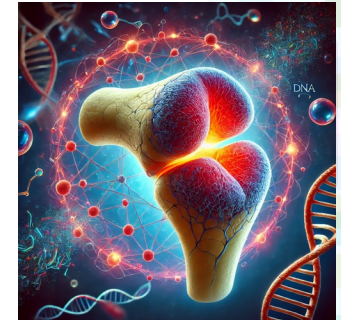
Las terapias avanzadas se separaron del grupo de fármacos biológicos porque constituyen nuevas estrategias terapéuticas que requieren un control especial de las agencias regulatorias



Hemofilia

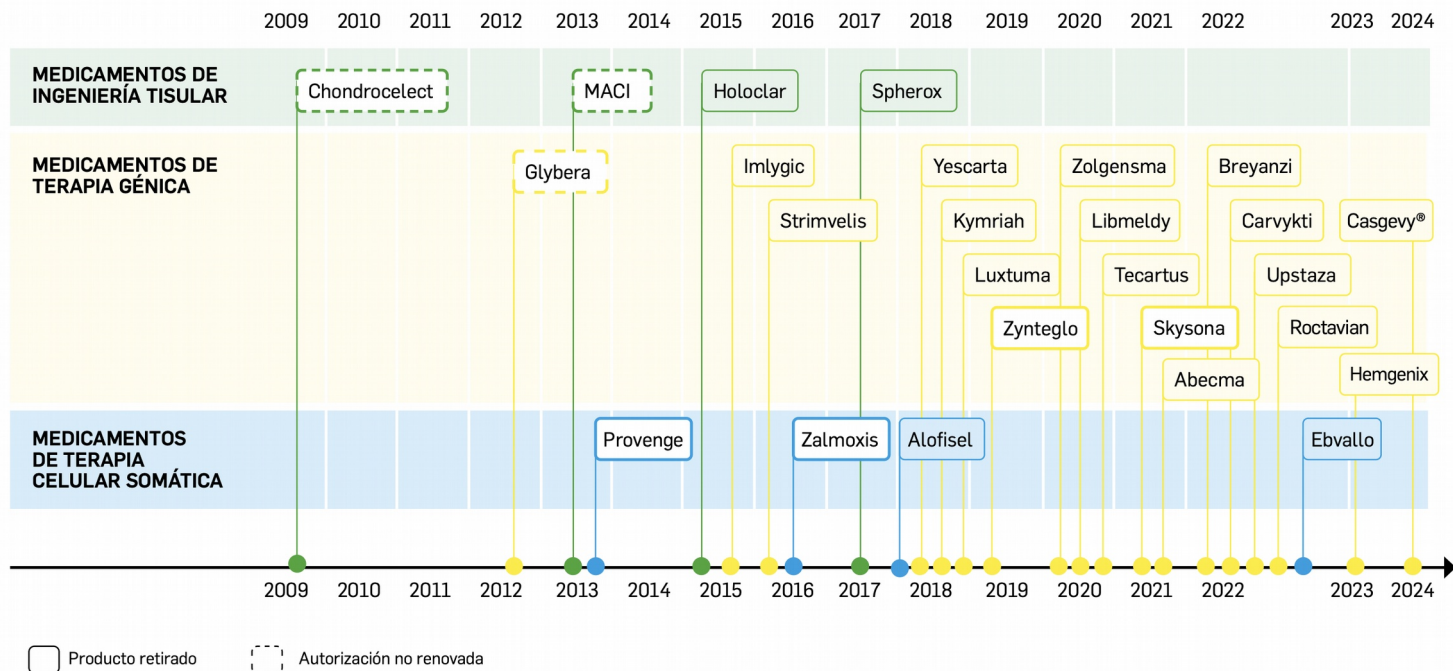


Tumores hematológicos
resistentes



Lesiones del cartílago

Terapias avanzadas aprobadas desde 2009

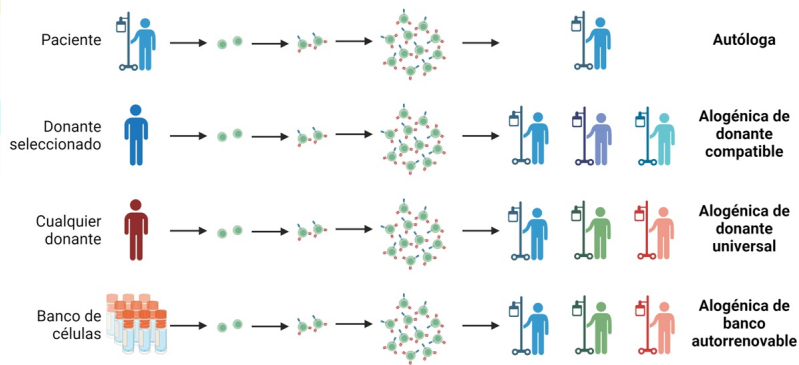


Panorama Actual Med. 2024; 48(475): 841-843

Son medicamentos que contienen células que han sido manipuladas para alterar sus características o para que ejerzan una función distinta a la que tenían en el donante. Cambio de paradigma: el fármaco es ahora una entidad viva.

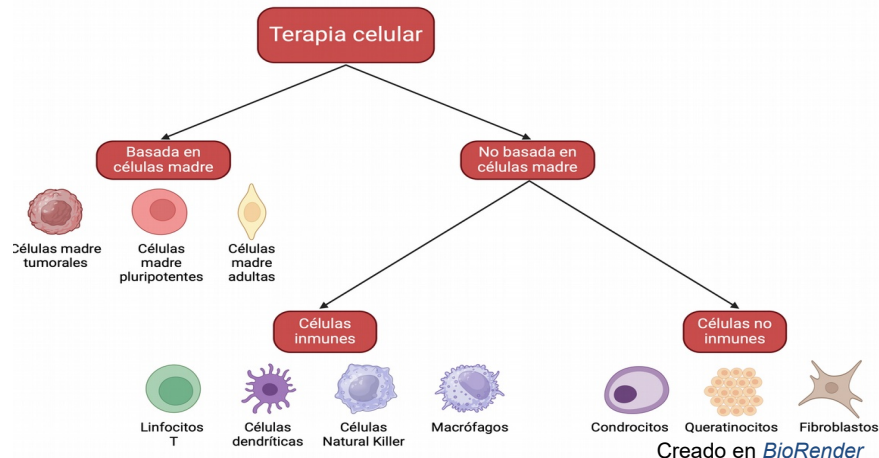
Tipos de terapia celular

Según el tipo de célula



Creado en *BioRender*

Según la fuente de la célula



Creado en *BioRender*

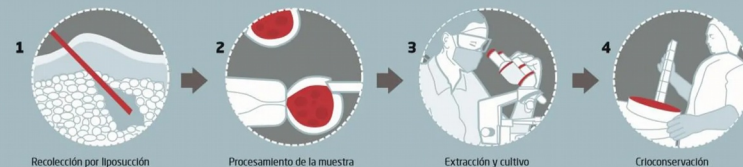
- Enfermedades cardiovasculares, incluyendo la regeneración de arteriolas dañadas por la diabetes.
- Regeneración de la piel.
- Regeneración ósea y del cartílago.
- Enfermedades inflamatorias y autoinmunes (rechazo autoinmune, diabetes tipo 1).

Alofisel (darvadstrocel), desarrollado en España, un fármaco de terapia celular somática compuesto por células madre aisladas del tejido graso de donantes adultos para el tratamiento de fístulas perianales.



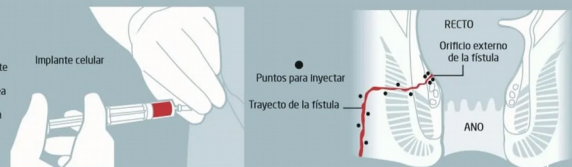
CÓMO SE PRODUCE

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 criopreservan. 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.

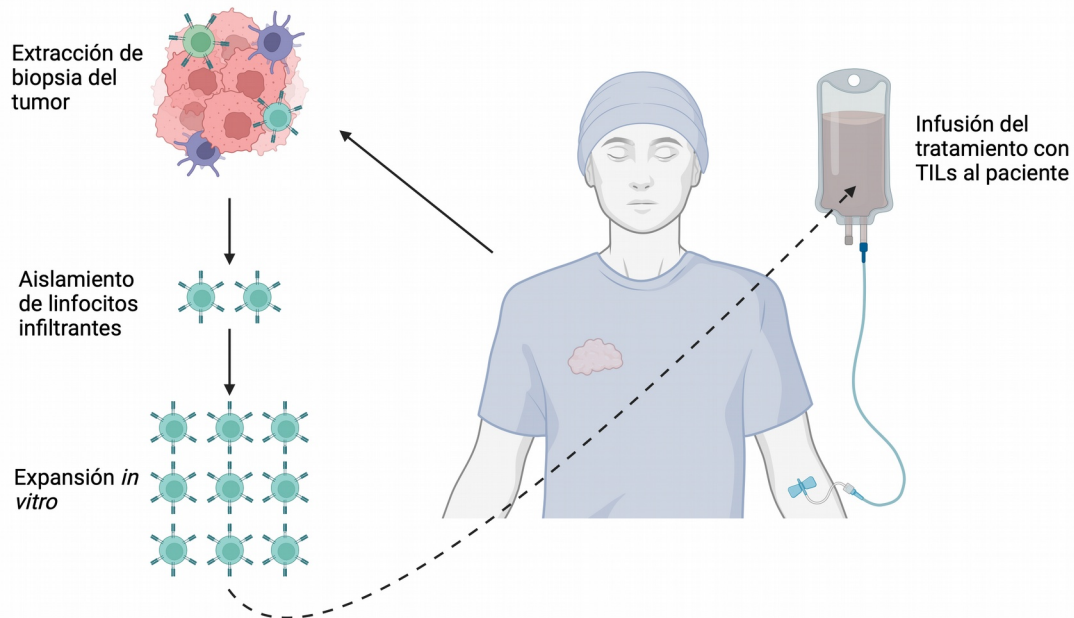


La terapia celular

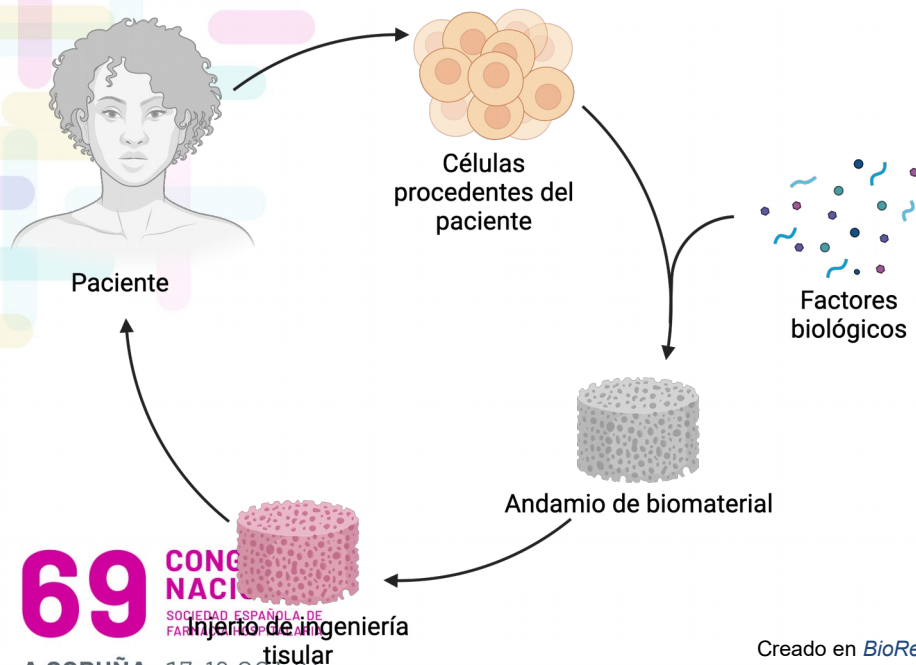
Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)

Los TILs constituyen la parte del sistema inmune que se encuentra dentro del tumor y que, por lo tanto, tiene como función principal acabar con las células tumorales.

La terapia con TILs utiliza los propios linfocitos infiltrantes del paciente, extraídos, expandidos *in vitro* e infundidos al mismo paciente.



Un medicamento de ingeniería tisular está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería y se administra para regenerar, restaurar o remplazar un tejido humano.



Su mayor éxito hasta el momento ha sido en la regeneración de tejido: Holoclar, células corneales autólogas para tratar defectos en la córnea (aprobado en 2015), y Spherex, esferoides de condrocitos autólogos para la regeneración del cartílago de la rodilla (aprobado en 2017). Se utilizan hidrogeles o matrices compuestas por metales o polímeros como base para el crecimiento de las células.

La terapia génica

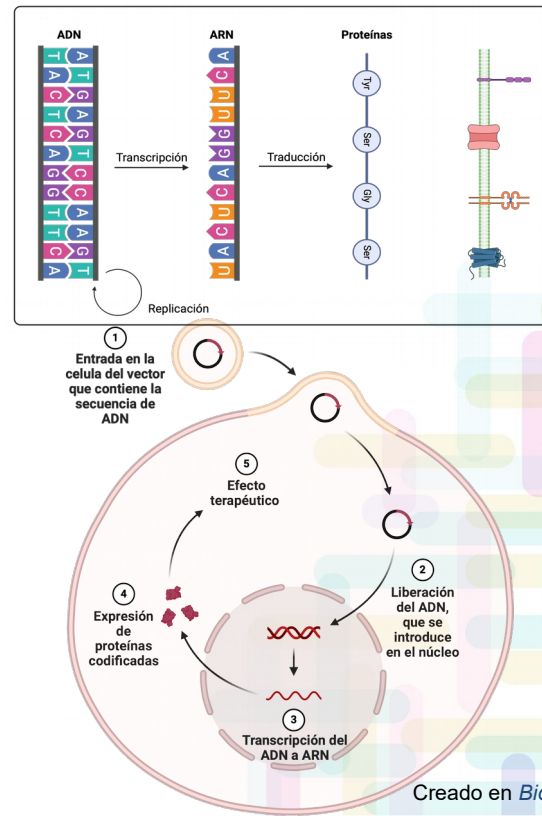
Los medicamentos de terapia génica incluyen fragmentos de ácido nucleico recombinante administrados a fin de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica, de modo que el efecto de la terapia depende de la secuencia de ácido nucleico o del producto de la expresión génica de la secuencia.

Tipos de terapia génica

Terapia germinal o somática, según se modifique cada uno de estos tipos de células.

Terapia *in vivo*, que implica administrar directamente el material genético al paciente para que llegue a la célula diana, o ***ex vivo***, que implica manipular las células extraídas al paciente.

Terapia dirigida (edición génica). Existe especificidad en el punto de inserción de los genes en el genoma del paciente: técnicas como TALENs o CRISPR.

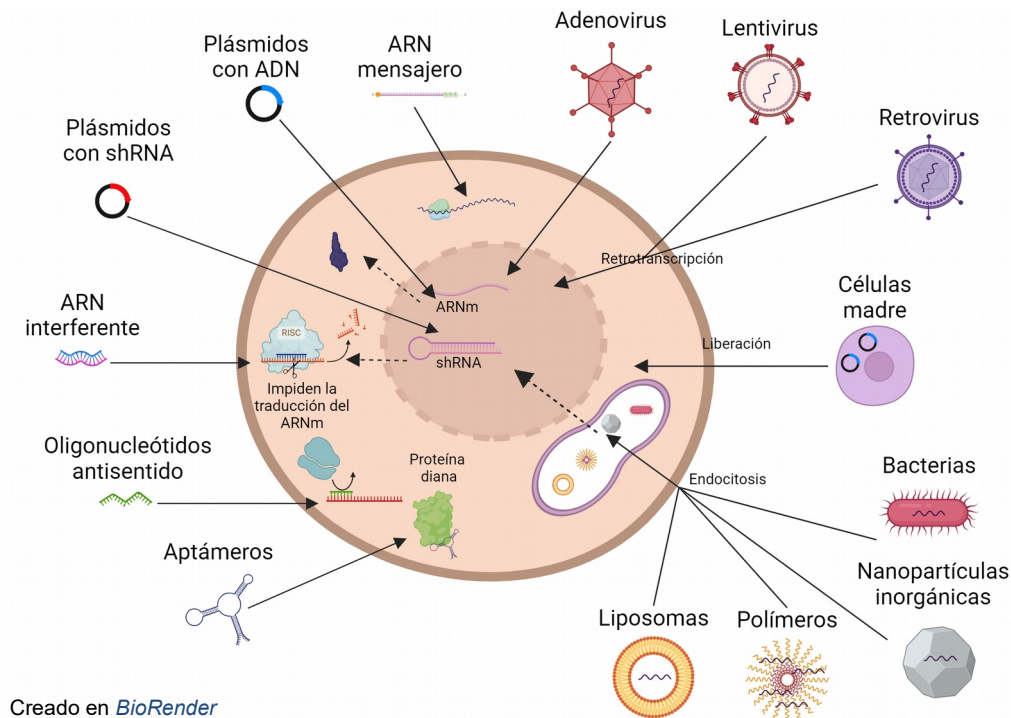


Diferentes tipos de terapia génica dependiendo del tipo de ácido nucleico administrado y del método de vectorización del ácido nucleico (*delivery*).

Los micro RNA interferentes regulan la expresión del RNAm, regulación génica postranscripcional.

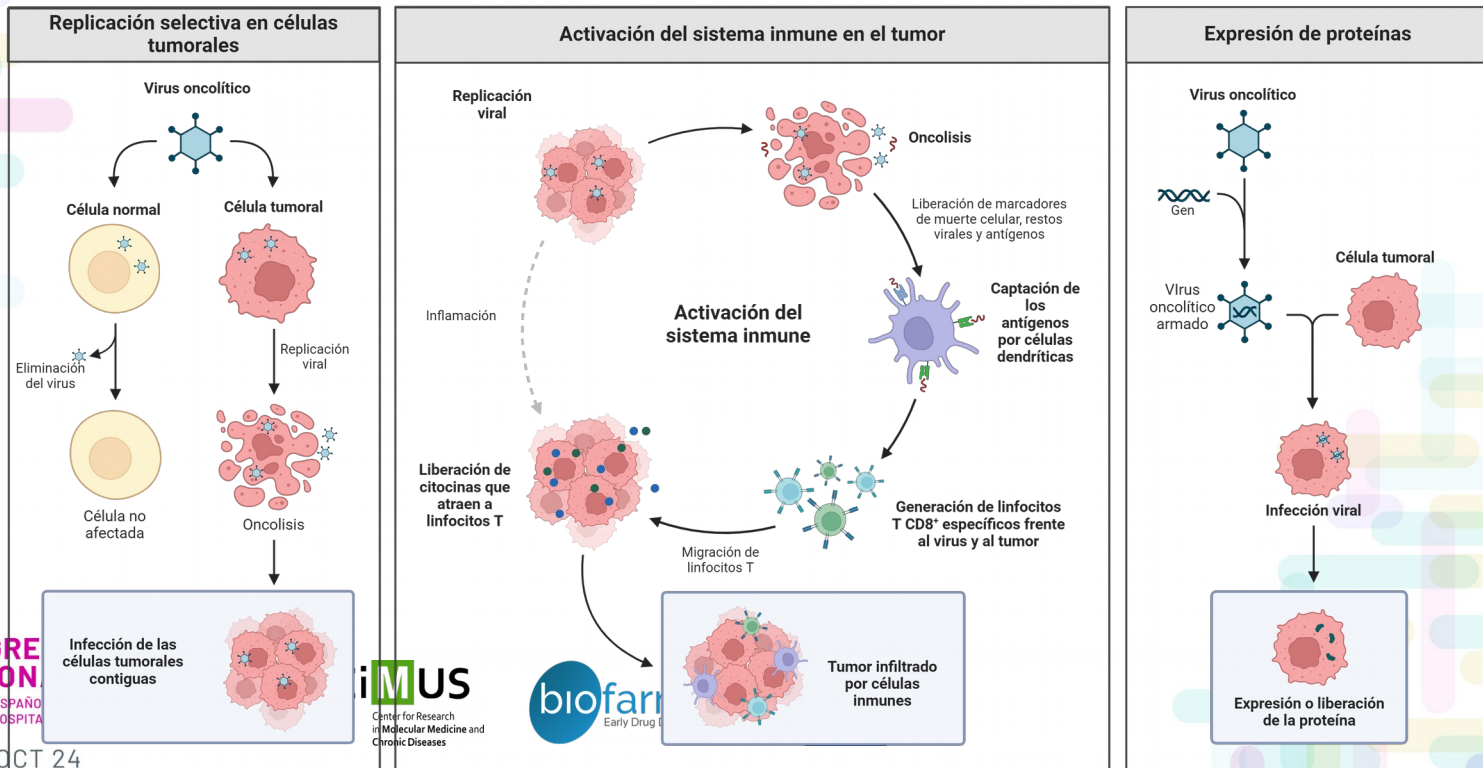
Ácidos nucleicos administrados

Métodos de vectorización



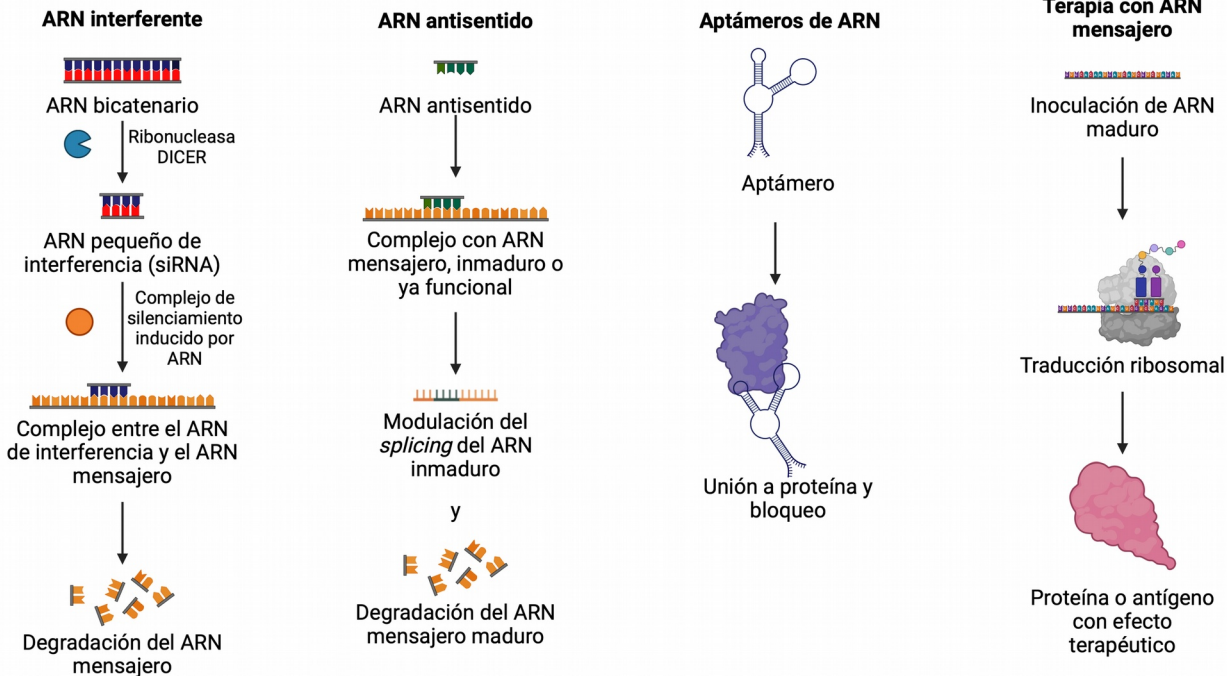
Creado en *BioRender*

Virus oncolíticos



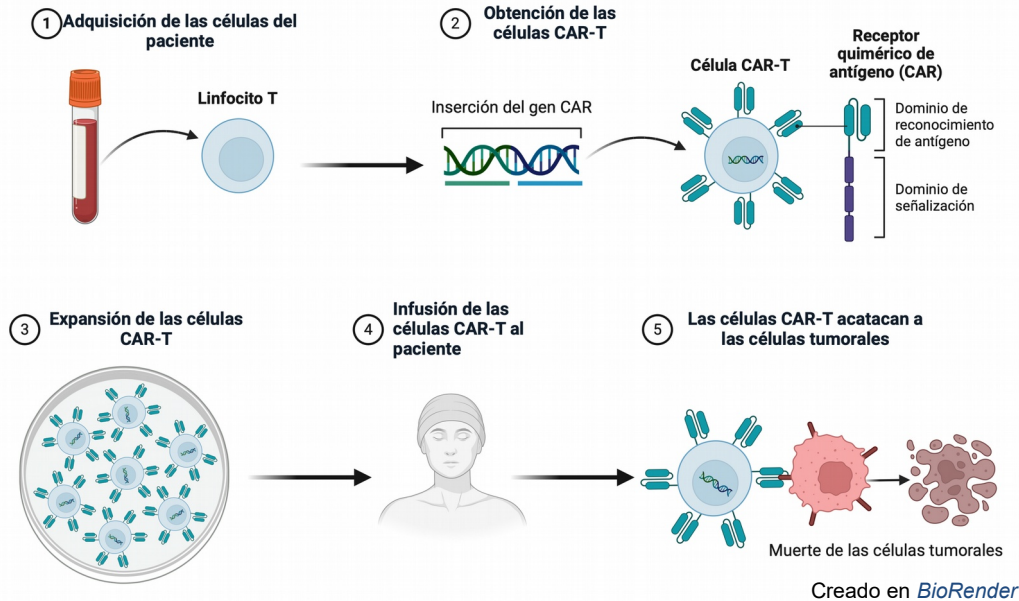
Terapia con ARN

En auge tras el éxito logrado con las vacunas de ARN frente al SARS-CoV-2 de Moderna y Pfizer.



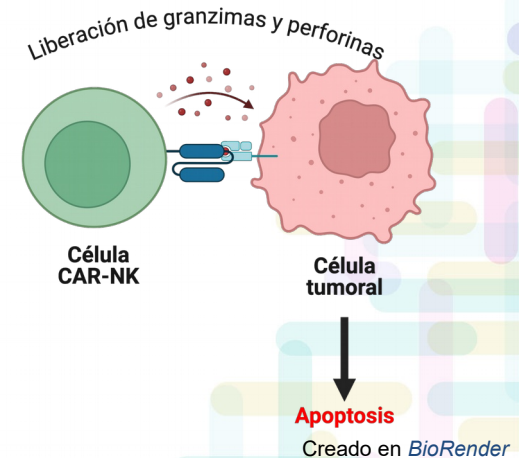
Células CAR-T (linfocitos con receptor de antígeno quimérico)

Suponen una combinación de terapia génica y celular.



CAR-T incrementa el riesgo de padecer un cáncer secundario o un linfoma de células T (NEJM, 2024).

Se está desarrollando una variante de esta terapia, las células CAR-NK, cuyo empleo reduce el riesgo de que el paciente sufra una tormenta de citocinas.



Una realidad

Terapias génicas aprobadas en Europa para el tratamiento del melanoma recurrente (Imlygic, 2015), atrofia muscular espinal (Spinraza, 2017; Zolgensma, 2019), retinitis pigmentosa (Luxturna, 2017), hemofilia (Hemgenix, 2023)...

Casgevy: terapia génica *ex vivo* basada en CRISPR/Cas9 para anemia falciforme aprobada en 2024 en Europa.

Adstiladrin, virus oncolítico aprobado para el cáncer de vejiga resistente al BCG (FDA, 2022).

> 1000 ensayos clínicos de terapias CAR-T en marcha según clinicaltrials.gov

Una esperanza para el futuro

Explosión de vacunas de ARN mensajero tras el éxito de las vacunas contra el SARS-CoV-2: ensayos de vacunas frente a glioblastoma y carcinoma pulmonar no microcítico, así como frente a VIH.

Ensayos de nuevas terapias génicas de ARN como “poison exons” en síndrome de Dravet y enfermedad de Huntington.

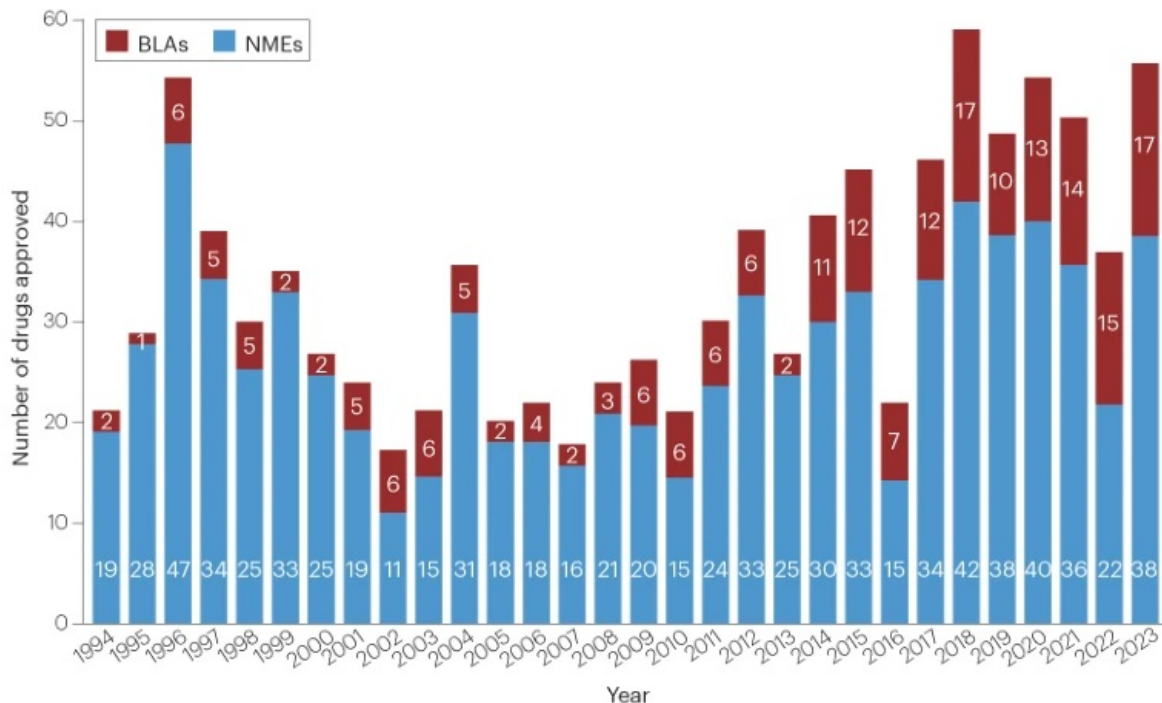
Ensayo clínico de una nueva terapia génica para la fibrosis quística resistente a otros tratamientos basada en nanopartículas inhaladas que contienen ARN mensajero.

Ensayos clínicos de nuevas terapias curativas con células madre para la diabetes tipo 1.

Futuros ensayos clínicos de terapias celulares con células CAR-T generadas *in vivo*, en el propio paciente.

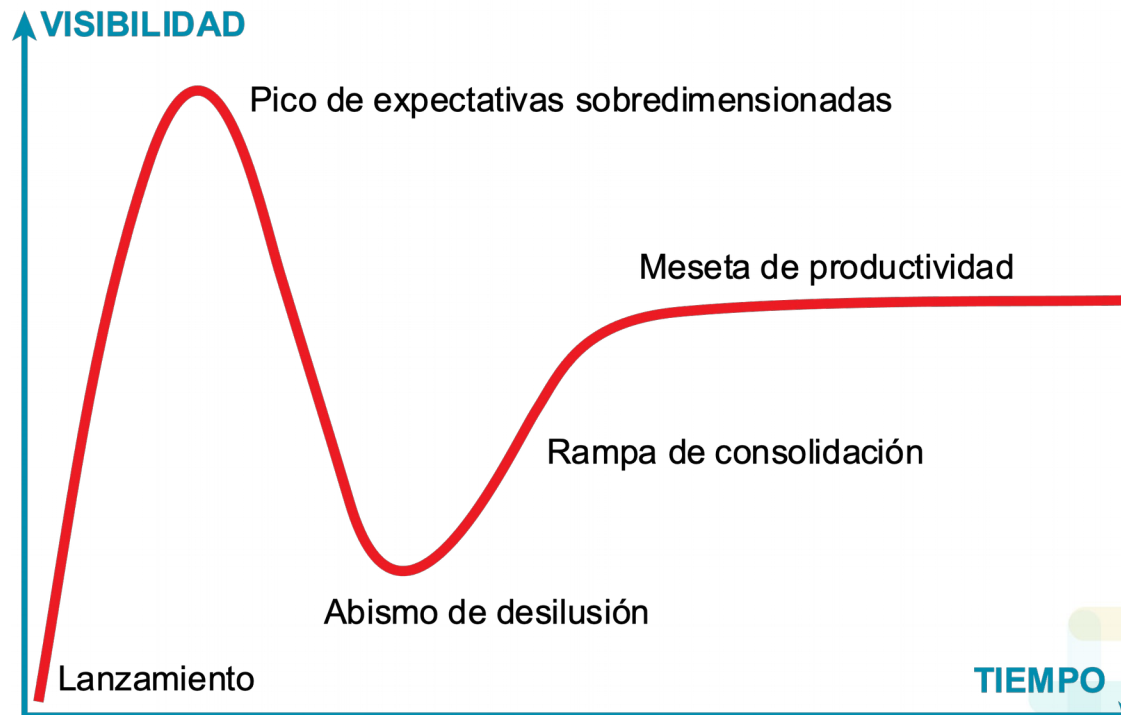
¿Dónde estamos ahora con las terapias avanzadas?

Una realidad



¿Dónde estamos ahora con las terapias avanzadas?

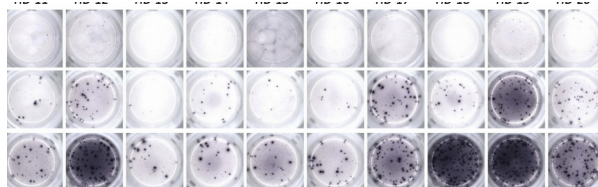
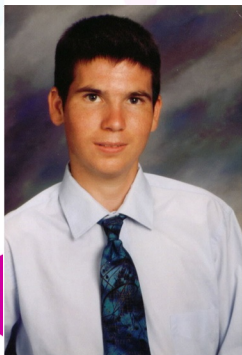
El ciclo de sobreexpectación (“hype”) de Gartner



El desarrollo de nuevas modalidades de terapia génica no es sencillo

La generación de las células CAR-T es un proceso tecnológicamente complejo que tiene que ajustarse a GMPs.

Urge reducir la inmunogenicidad y la toxicidad de los vectores terapéuticos empleados en terapia génica.



Inmunogenicidad del vector de la
vacuna AZ

(npj Vaccines, 2024)

Es necesario mejorar el direccionamiento de los vectores a los órganos de interés para lograr terapias dirigidas.

Se debe incrementar la eficacia de entrada de material genético en las células para reducir las cantidades necesarias.

Es preciso estudiar detenidamente y abordar los casos de tumores en pacientes que recibieron CAR-T y algunas terapias génicas: (NEJM, 9 de octubre de 2024).

Seven out of 67 children in a clinical trial [have developed blood cancer after receiving a gene therapy called Skysona for the treatment of a rare](#)

[neurological disease](#). (Published October 9, 2024, N Engl J Med 2024;391:1287-1301, DOI: 10.1056/NEJMoa2405541 VOL. 391 NO. 14)

Es preciso reducir los costes asociados a las terapias. Una opción sería el empleo de terapias alogénicas.

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

[nature](#) > [news](#) > article

NEWS | 04 October 2024

World-first therapy using donor cells sends autoimmune diseases into remission

The treatment's success in three people raises hopes for mass production of cutting-edge CAR-T therapies.

<https://doi.org/10.1038/d41586-024-03209-4>

Reciente noticia de un tratamiento exitoso de enfermedades autoinmunes con CAR-T en China, mediante un tratamiento alogénico que emplea por primera vez células de un único donante a las que se han eliminado 5 proteínas para prevenir reacciones inmunes adversas.



A CORUÑA
17-19 OCT 24

Gracias por su atención

mabel.loza@usc.es

69

**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

