

Bueren: "El avance trascendental en terapia génica es lograr los tratamientos in vivo"

Sonia Moreno • original

El trabajo que ha desplegado Juan Bueren en diferentes instituciones de investigación podría culminar este año con la aprobación de un fármaco de terapia génica con sello español.



Juan Bueren, presidente de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular. Foto: JOSÉ LUIS PINDADO.

Juan Bueren dirige la Unidad de Innovación Biomédica del [Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas \(Ciemat\)](#), e investiga en el [Ciber de Enfermedades Raras \(CiberER\)](#) y el [Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz](#), en Madrid. Actualmente es presidente de la [Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular \(Esgct\)](#) y coordina junto a Francisco Martín, el Programa de terapia génica de [Terav](#), la [Red Nacional de Terapias Avanzadas](#). Además, Bueren es consultor de las empresas [Rocket Pharmaceuticals](#) y [KiJi Therapeutics](#), dedicadas al desarrollo de terapias avanzadas.

El nombre de este científico **se asocia ineludiblemente a la terapia génica**, no en vano lleva trabajando en el desarrollo de novedosas terapias génicas para diferentes enfermedades raras una de ellas para la anemia de Fanconi- desde hace más de dos décadas. Por suerte, pudimos subirnos a ese tren, comenta sobre el momento en que, con el cambio de siglo, una **nueva generación de terapias génicas con vectores más seguros** inició el camino que ha llevado a las aprobaciones de comercialización en los últimos años. Una de las más recientes está basada en el [primer tratamiento con el sistema CRISPR-Cas9 de la anemia falciforme](#).

La ciencia desarrollada por investigadores como Bueren ha aportado soluciones potencialmente curativas para enfermedades poco frecuentes, pero terribles. **Ahora la pelota está en el tejado de la accesibilidad a estas terapias**: ¿cómo conseguir que lleguen estos carísimos tratamientos a los pacientes? Una pregunta para la que, más allá de los tópicos, no se vislumbra solución fácil. Mientras, la investigación continúa optimizando la terapia génica que en breve podría dar otro gran salto cualitativo: la edición génica *in vivo*, directamente en el enfermo.

Pregunta. El año termina con la aprobación en Europa y Estados Unidos del primer fármaco basado en CRISPR-Cas9, una terapia de edición génica para tratar ciertas hemoglobinopatías.

¿Qué implicaciones tiene este logro en el avance de la terapia génica?

Respuesta. Es una noticia que abre muchas puertas, pero que hay que considerar con perspectiva, pues venimos de una situación muy buena. No es que la terapia génica vaya a funcionar por fin, como a veces se escucha, sino que ya está teniendo resultados excelentes. El ejemplo paradigmático es el de la terapia génica *ex vivo* con vectores retrovirales en niños *burbuja*, como se conoce a los pacientes con inmunodeficiencias severas combinadas, por ejemplo con deficiencia de adenosina desaminasa [SCID-ADA]. **La tasa de supervivencia de esta terapia génica es del 100% y la supervivencia libre de enfermedad está por encima del 90-95%, ¿cómo se mejora esto?** Probablemente, la edición génica ayude en dos vertientes: primero, a corregir la mutación sin necesidad de añadir un gen completo en las células del paciente o facilitando una perfecta regulación de la expresión del gen. Esto permitirá **tratar enfermedades que ahora no están al alcance de las técnicas basadas en la terapia génica de adición**. Por otro lado, en lugar de vectores virales, cuya fabricación a gran escala es de muy alta complejidad y por tanto muy costosa, **se usarán otros vehículos como las nanopartículas lipídicas**, similares a las empleadas en la vacunación contra la covid-19, y que confiemos facilitarán el desarrollo de terapias génicas más accesibles.

P. Si las nuevas formas de terapia génica se simplifican, ¿por qué siguen siendo tan caras?

R. Puede parecer paradójico que sigan siendo tan caras, pero pensemos que la terapia de edición génica para la anemia de células falciformes de Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics [*Casgevy*] aprobado recientemente se ha cifrado en 2,2 millones de dólares, mientras que el coste del fármaco con lentivirus para esta enfermedad, de Bluebird [*Lyfgenia*], es de 3,1 millones de dólares. **El precio se ha reducido un 50%, aunque seguimos moviéndonos en torno a los 2 millones de euros por tratamiento**. Por otra parte no podemos olvidar que este tipo de tratamientos está **diseñado para ser único y curativo de por vida**. La tecnología evoluciona tan rápido, que, a mi modo de ver, las compañías farmacéuticas y sus grupos inversores se ven obligados a recuperar la inversión realizada en poco tiempo pues ven cómo nuevos desarrollos innovadores los van a sustituir en poco tiempo. El resultado es que el coste continúa siendo muy alto.

P. ¿Cuáles son esas nuevas tecnologías que pueden transformar la terapia génica?

R. Ya están en marcha novedosos ensayos clínicos mediante técnicas de edición de bases (*base editing*) y edición *prime*. A diferencia de la edición con CRISPR, aprobada recientemente, que corta ambas hebras de ADN, con estos sistemas solo se corta una de ellas, por lo que parecen todavía más seguros. En la actualidad, las terapias más avanzadas que utilizan los sistemas CRISPR no tienen como objeto la corrección de una mutación, sino la eliminación de su función, tal como es el caso del represor de la globina gamma, que está facilitando que pacientes con anemia falciforme y beta-talasemia vivan gracias a la re-expresión de su hemoglobina fetal. **La edición de bases y la edición *prime* sí tienen por objeto corregir las mutaciones** de la globina, sustituyendo los nucleótidos mutantes por los correctos. Si bien éste es un paso muy importante en el desarrollo de nuevas terapias génicas, desde mi punto de vista, un avance trascendental consistirá en pasar de los tratamientos *ex vivo* a los *in vivo*. Hay que recordar que en los protocolos de terapia génica de la beta-talasemia y la anemia de células falciformes, las células madre hematopoyéticas se extraen del enfermo, se corrigen en una sala blanca y una vez listo el producto celular, se infunde al paciente después de que sea tratado con quimioterapia que elimine las células enfermas. Es un procedimiento muy complejo, que exige muchos controles. Obviamente, **lo ideal sería hacer todo esto directamente en el propio paciente**, lo que supondría un gran impacto a todos los niveles.

P. ¿A qué enfermedades podría llegar primero la terapia génica *in vivo*?

R. Las primeras están siendo **diferentes tipos de enfermedades metabólicas cuyo tejido diana es el hígado**, dado que el tropismo natural de la mayor parte de los vectores virales y no virales que se administran por vía endovenosa es este órgano. Por ejemplo, ya se ha observado en un ensayo clínico de edición génica que una única administración sistémica de nanopartículas lipídicas que transportan una nucleasa CRISPR-Cas9 mejora significativa la

clínica de pacientes con **amiloidosis por transtiretina**. También se está avanzando para dirigir *in vivo* los vectores terapéuticos a las células madre hematopoyéticas, lo que de momento se está consiguiendo en modelos animales.

"No es que la terapia génica vaya a funcionar por fin, como a veces se escucha, sino que ya está teniendo resultados excelentes"

P. ¿Cuáles son las implicaciones éticas de modificar el genoma de una persona? ¿Preocupa que puedan transmitirse a las siguientes generaciones?

R. Por supuesto. De hecho, este es uno de los criterios de seguridad más importantes que se están evaluando en las terapias *in vivo*, particularmente con vectores que se integran en el genoma celular. Hay mucha investigación sobre si los genes terapéuticos administrados en los tejidos somáticos de un paciente pueden alcanzar la línea germinal [las células reproductoras]. **Por el momento, no hay ninguna evidencia de que sea así.** Se han hecho estudios preclínicos, tanto en modelos de animal pequeño, como grande, y por el momento no se ha detectado la presencia de células germinales modificadas genéticamente, ni óvulos ni espermatozoides. Tampoco se ha observado en la descendencia de animales de experimentación tratados por terapia génica la presencia de los genes terapéuticos.

P. Desde la perspectiva de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular (Escgt), que ahora preside, ¿cuáles son los principales desafíos? ¿Qué es lo que más les preocupa?

R. Uno de ellos es, sin duda, la accesibilidad. Entre los comités creados por la Escgt hay uno precisamente dedicado a la accesibilidad, cuya finalidad es el **desarrollo de terapias génicas accesibles desde el punto de vista económico, en particular para enfermedades raras y ultra-raras**. Para ello se pretenden explotar alternativas a la comercialización de terapias que no resulten de interés comercial a la empresa farmacéutica. Una aproximación de interés está basada en tratamientos por la cláusula de exención hospitalaria dirigido un limitado número de pacientes con patologías definidas, a través de unidades especializadas. Así, **determinados hospitales se podrían centrar en el tratamiento de enfermedades para las cuales no exista una terapia avanzada desarrollada comercialmente**. En todo caso, estas aproximaciones han de realizarse con suma cautela, porque **es esencial evitar la desincentivación de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevas terapias** para las enfermedades raras y ultra raras. Tenemos que admitir que a nivel académico podemos tratar a unos pocos enfermos, a unas decenas, o con suerte a algún centenar, pero no vamos a poder curar enfermedades a nivel mundial, porque los únicos que son capaces de hacerlo de forma global son las empresas farmacéuticas.

P. Aunque, como comenta, un problema es que la industria no tenga interés comercial en ciertas enfermedades muy poco frecuentes para las que ya existen opciones potencialmente curativas.

R. Claro, eso nos preocupa enormemente. De hecho, en el último congreso de la Escgt, que se celebró en octubre en Bruselas, se presentó la visión de la academia, de la industria farmacéutica y de los pacientes: imagine qué puede pensar sobre esto una familia que tiene un hijo con una enfermedad mortal para la que se ha desarrollado y aprobado una terapia a la que finalmente no puede acceder por un desacuerdo comercial entre la empresa farmacéutica con las autoridades de su país. **No podemos simplificar el problema culpando a una u otra parte de este desacuerdo**, sino explorar todas las vías posibles para facilitar el acceso de estas terapias a los pacientes que los necesitan. Por ejemplo, pensemos en el caso, único en el mundo, del fármaco *Strimvelis*. Este medicamento de terapia génica se desarrolló para la inmunodeficiencia SCID-ADA en el Instituto Telethon de Terapia Génica del Hospital San Raffaele, de Milán, inicialmente de la mano de una empresa farmacéutica [GlaxoSmithKline] y después de Orchard Therapeutics. A los pocos años, Orchard constató que desde el punto de vista comercial no podían sostenerlo. Afortunadamente, Orchard y Telethon llegaron a un acuerdo mutuo y también con la agencia Europea del Medicamento para que **el medicamento que antes tenía un uso comercial haya vuelto a la academia** con una autorización de comercialización *non-profit*. Así que a día de hoy, los pacientes con ADA-SCID se pueden

tratar en Milán a través de un sistema sin ánimo de lucro. Esto nos lleva a la reflexión de que **probablemente vamos a ser capaces de desarrollar muchas terapias avanzadas para enfermedades raras y ultra raras que no van a tener interés comercial**. En todo caso, el desarrollo de estas terapias, principalmente las dirigidas a enfermedades raras y ultra raras, habrá de realizarse de manera coordinada entre la academia y la empresa farmacéutica, de forma que **lo que el medio empresarial no pueda asumir por motivos comerciales lo pueda desarrollar la academia; siempre cuidando de una competencia honesta** que en todo momento evite la desincentivación empresarial para el desarrollo de estas terapias. No tendría sentido que después de todos los millones de dólares invertidos por Vertex Therapeutics y CRISPR Therapeutics para el tratamiento de las hemoglobinopatías descritas, la academia ponga en marcha los mismos tratamientos para las mismas indicaciones a un coste muchísimo más bajo. Es por tanto **esencial que la industria y la academia avancen en paralelo con miras a un mismo objetivo**: el tratamiento del mayor número posible de pacientes con enfermedades de alta complejidad, tal como es el caso de las enfermedades raras y ultra raras.

"A nivel académico podemos tratar algunos pacientes, pero los únicos que pueden curar enfermedades a nivel global son las empresas farmacéuticas"

P. ¿Puede servir de algo el sistema adoptado en España con el Plan de terapias avanzadas para las células CAR-T?

R. En el caso de la terapia con células CAR-T aprobadas comercialmente, el Ministerio de Sanidad está aplicando un pago por resultados a la empresa farmacéutica. En paralelo a estos tratamientos comerciales, en la red nacional de terapias avanzadas, la Red Terav, **diversos grupos académicos están desarrollando terapias CAR-T para el tratamiento de indicaciones diferentes a las incluidas en las terapias comerciales**. Éste es el caso de la terapia con células CAR-T ARI-0001, desarrollado por el hospital Clínic de Barcelona. Merece la pena destacar que en el año 2021 el tratamiento con este fármaco obtuvo la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Aemps) para tratar pacientes mediante el procedimiento de exención hospitalaria antes mencionado, lo que ha constituido un hito no sólo en España sino también en Europa.

Contenidos relacionados

- [Enfermedad de células falciformes: la primera patología con un fármaco 'CRISPR'](#)
- [La revolucionaria terapia que ha acabado con la leucemia incurable de Alyssa](#)
- [Un plan notable: 5 años de CAR-T en el SNS](#)

P. Quizá sean las instituciones y las sociedades científicas europeas las que den con una solución al problema de acceso. No sería de extrañar, si se tiene en cuenta que Europa siempre ha estado a la vanguardia en los tratamientos de las enfermedades raras.

R. Además, ha sido una preocupación histórica de la Escgt. De hecho, Europa se puede sentir bien orgullosa de ello, porque un elevado número de los tratamientos génicos de enfermedades raras han salido de laboratorios académicos europeos y luego han llegado a Estados Unidos. En nuestro caso, **tuvimos la fortuna de participar en los primeros programas europeos donde se trataron pacientes con SCID-ADA, beta-talasemia, inmunodeficiencia SCID-X1 o granulomatosis crónica**. Fue una época bien interesante, pues la terapia génica parecía carecer de porvenir debido a los primeros efectos adversos observados en algunos de estos pacientes. En pocos años se descubrió que el origen del problema estaba en los vectores retrovirales de primera generación, con lo que inmediatamente se generaron nuevos vectores muchísimos más seguros y también eficaces.

P. Si en Europa somos pioneros, ¿por qué son las empresas estadounidenses las que acaban llevándose el gato al agua? Su equipo de investigación ha desarrollado tres programas de terapia génica, pero la comercialización está en manos de una compañía estadounidense.

R. Bueno, visto de otra manera, la alternativa era que la investigación preclínica y las primeras etapas de investigación clínica realizadas en España en colaboración con Instituciones como el Hospital Niño Jesús o la Fundación Jiménez Díaz no tuvieran proyección. De hecho, **nos**

sentimos muy satisfechos y orgullosos de haber licenciado nuestros desarrollos a una nueva compañía norteamericana denominada Rocket Pharmaceuticals que en la actualidad está trabajando muy eficazmente para obtener la autorización de comercialización de las terapias génicas licenciadas.

"Europa se puede sentir bien orgullosa, pues un elevado número de los tratamientos génicos de enfermedades raras han salido de laboratorios académicos europeos"

P. ¿Es una cuestión únicamente de inversión? ¿Influye también una regulación más estricta en Europa?

R. No creo que sea el caso. La agencia española [Aemps] es estupenda y muy motivadora. Y la agencia europea [EMA] tiene también muy buenos profesionales, **dispuestos a respaldar los fármacos una vez que se demuestra que son seguros y eficaces**. A todos nos gustaría que la regulación fuera menos restrictiva, si bien tanto en Europa como en EEUU se han desarrollado **procedimientos simplificados**, al menos parcialmente simplificados, para la autorización de medicamentos huérfanos dirigidos al tratamiento de enfermedades raras.

P. Por concretar los logros de su grupo, que es puntero en terapia génica: en este momento, los tres tratamientos génicos que han ideado se encuentran en vistas de recibir la aprobación de la agencia estadounidense o la europea.

R. Sí. En 2016, contactaron con nosotros diferentes inversores estadounidenses, y apostamos por Rocket Pharmaceuticals: les cedimos bajo un acuerdo de licencia firmado por el Ciemat, la Fundación Jiménez Díaz y el Ciber de Enfermedades Raras los derechos para la comercialización de tres nuevas terapias para el tratamiento de pacientes con anemia de Fanconi, inmunodeficiencia por déficit de adhesión leucocitaria de tipo I (LAD-I) y anemia por déficit de piruvatoquinasa (PKD). Para conseguir estos complejos acuerdos de licencia contamos con la ayuda de las Unidades de Transferencia de nuestras instituciones, y también de la Fundación Botín. También llegamos a un acuerdo de investigación por el cual **la empresa nos financió un ambicioso programa para proseguir nuestro trabajo en el campo de la terapia génica**. Por su parte, Rocket Pharma ha asumido la responsabilidad de realizar los ensayos clínicos internacionales pivotaes, dirigidos a obtener la comercialización de estas nuevas terapias en EEUU y Europa; algo que actualmente es demasiado ambicioso para equipos académicos como el nuestro.

P. Así que a lo largo de 2024, ¿se aprobará el primer fármaco español comercial de terapia génica?

R. Mi confianza es que después de más de 20 años de investigación, **alguno de los tratamientos desarrollados en sus etapas iniciales en España obtenga próxima autorización de comercialización** en EEUU o en Europa, y que a estas primeras autorizaciones les sigan muchas otras iniciadas por nuestro equipo o por muchos otros grupos con los que colaboramos estrechamente en este campo. Pero, lógicamente, la consecución de estos logros está ya en gran medida fuera de nuestras manos, si bien está en muy buenas manos.