

Implementación de la Terapia Génica en Colombia: Un reto multisectorial de grandes dimensiones

Autores:

Ignacio Zarante, Médico genetista, Profesor Titular del Instituto de Genética Humana de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Presidente de la asociación Colombiana de Médicos Genetistas. Correo electrónico: izarante@javeriana.edu.co

Alejandro Ruiz, Médico de la Pontificia Universidad Javeriana, Residente de último año de la Especialización de Genética Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Correo electrónico: alejandro-ruiz@javeriana.edu.co

Resumen:

La terapia génica consiste en la modificación en la secuencia codificante del ADN de un paciente con la intención de realizar la corrección de un defecto génico. Existen varias metodologías diseñadas para lograr este objetivo, dentro de las cuales se destacan la ex vivo, in vivo, dependiendo de si la edición se realiza físicamente en el individuo o por fuera de él. Adicionalmente Esta edición puede hacer con vectores, vehículos responsables de realizar la entrega del nuevo material genético, por medio de virus u otras moléculas. En sus inicios su aplicación se había limitado al tratamiento de enfermedades monogénicas, donde el tamaño de la alteración a corregir, generalmente una base nitrogenada, era relativamente sencillo de lograr. Con el advenimiento de nuevas técnicas dentro de los cuales se destaca CRISPR-Cas9, se ha abierto el horizonte para edición de secuencias más complejas e incluso modulación de transcripción mediante micro RNA, postulando opciones de tratamiento de enfermedades poligénicas y cáncer.

Pese a interesantes resultados preliminares, existen ciertas limitantes frente a la capacidad de los sistemas de aseguramiento por la financiación de las mismas, en adición a que los estudios clínicos los cuales sirven para llevar a su aprobación por entes reguladores, presentan en su mayoría desenlaces subrogados. Por otro lado, y tomando en cuenta que se debe realizar edición de material genético, los perfiles de seguridad a largo plazo aún han de conocerse en la mayoría de los casos.



Tomando en cuenta estos aspectos, las barreras frente a la aceptación por parte de los sistemas de salud, especialmente en economías emergentes, se hacen evidentes.

Pese a estas limitantes, estas tecnologías son tan novedosas que abren la discusión a que los sistemas tradicionales deberán acogerse a nuevas perspectivas para poderlas regular. De esta forma se plantea que sirven de motor para el establecimiento de centros de excelencia y el cambio en el entendimiento de la medicina sobre un perfil personalizado y predictivo, abandonando la visión reactiva, fenómeno que entendemos como medicina 4P.

Palabras Clave

Terapia génica, vectores, enfermedades monogénicas, enfermedades poligénicas, regulación en terapias avanzadas.

Abstract

Gene therapy consists of modifying the coding sequence of a patient's DNA with the intention of correcting a gene defect. There are several methodologies designed to achieve this objective, among which ex vivo and in vivo stand out, depending on whether the editing is done physically in the individual or outside of him. Additionally, this edition can be done with vectors, vehicles responsible for delivering the new genetic material, by means of viruses or other molecules. In its beginnings, its application had been limited to the treatment of monogenic diseases, where the size of the alteration to be corrected, generally a nitrogenous base, was relatively easy to achieve. With the advent of new techniques, among which CRISPR-Cas9 stands out, the horizon for editing more complex sequences and even modulation of transcription through micro RNA has been opened, postulating treatment options for polygenic diseases and cancer.

Despite interesting preliminary results, there are certain limitations regarding the capacity of the insurance systems for their financing, in addition to the fact that clinical studies which serve to lead to their approval by regulatory entities, mostly present surrogate outcomes. On the other hand, and taking into account that genetic material editing must be performed, the long-term safety profiles in most cases have yet to be known. Taking these aspects into account, the barriers to acceptance by health systems, especially in emerging economies, become evident.



Despite these limitations, these technologies are so novel that they open the discussion that traditional systems must embrace new perspectives in order to regulate them. In this way, it is proposed that they serve as a motor for the establishment of centers of excellence and the change in the understanding of medicine on a personalized and predictive profile, abandoning the reactive vision, a phenomenon that we understand as P4 medicine.

Introducción

La terapia génica es una técnica en la cual se intenta la corrección de mutaciones o alteraciones de la secuencia del material genético, modificando así la evolución de una enfermedad. Se puede entender como la incorporación de material genético exógeno (natural o recombinante) humano o no, con el fin de lograr modificar la expresión de la enfermedad con objetivos terapéuticos o como la transferencia de material genético a células de un individuo, dando como resultado un beneficio terapéutico.

Para poder realizar este proceso es necesario identificar cual es el gen o los genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad, para así intentar modificar la expresión de este. Es por esta razón que este tipo de intervención parecía más eficaz en enfermedades monogénicas, pero hoy en día se han generado posibles usos en múltiples patologías. Debido a que se considera una tecnología novedosa de alto costo, existen ciertas dificultades en su implementación, especialmente en economías emergentes. Esta revisión tiene como objetivo explicar en que consiste, para que sirve, así como tratar de abordar inquietudes y perspectivas frente a su introducción en nuestro medio.

Métodos de terapia génica.

La incorporación del material genético exógeno es una de las principales dificultades existentes al llevar la terapia génica a la práctica. Existen diferentes mecanismos por los cuales se puede incorporar el material al paciente, a través de técnicas ex vivo o in vivo: La terapia ex vivo consiste en la incorporación del material genético sobre un grupo de células que son extraídas y modificadas, para luego ser incorporadas al paciente. La terapia in vivo consiste en la incorporación del material genético directamente sobre las células del paciente por diferentes vías como intramuscular, subcutánea, intravenosa o en algunas propuestas en sistema nervioso central, de

forma intratecal directamente en el cerebro. Estas técnicas se podrán ahora mezclar con la edición de genes para ser más precisos en el impacto de la terapia (Ver figura 1.) (1)

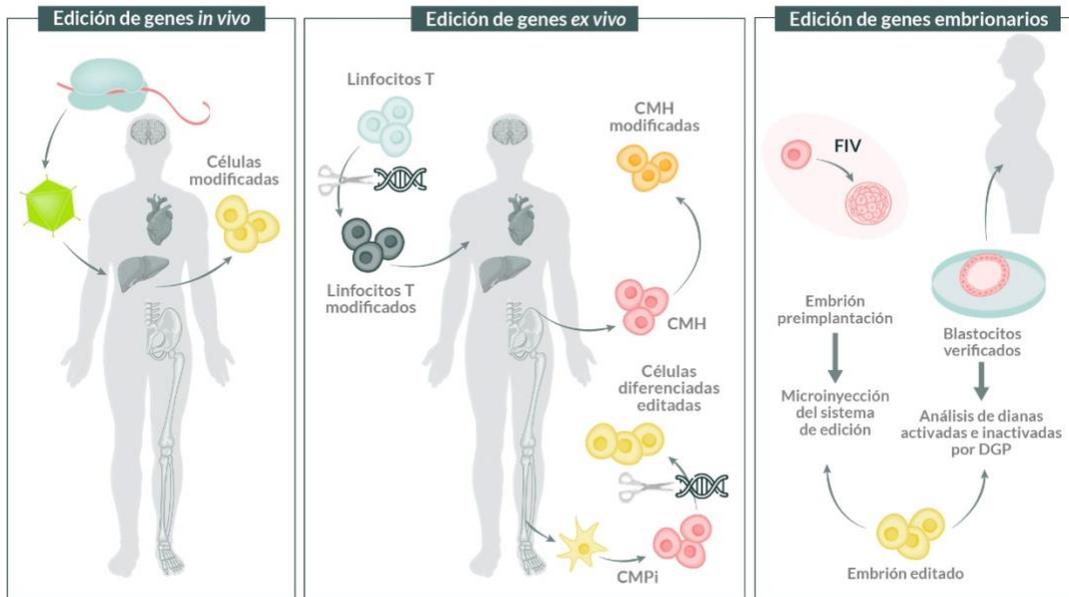


Figura 1. Terapia génica Ex vivo e In vivo incluyendo la edición de genes.

Fuente: Imagen de autoría propia

Vectores.

Los vectores son los vehículos por los que se transfiere el material genético hasta el interior de la célula. Existen diferentes tipos los cuales podemos clasificar como: virales o no virales. Los no virales, pueden ser clasificados en específicos y no específicos. Entre los específicos se encuentran diferentes estrategias utilizando vesículas de lípidos con receptores específicos. Los no específicos consisten en DNA desnudo y los complejos DNA-liposomas. Estos tienen grandes desventajas frente a sus homólogos específicos, siendo en la actualidad empleados solamente en técnicas ex vivo o in vivo, si el tejido a tratar es de fácil acceso. Los vectores virales son actualmente los más usados en terapia in vivo por su alta tasa de transfección, comparada con los no virales. Estos se pueden dividir a su vez en: Adenovirus, Retrovirus y Virus adenoasociados, los cuales tienen características diferentes entre sí y que son tenidas en cuenta en el momento de seleccionar un tipo en particular de terapia génica (Ver figura 2.).

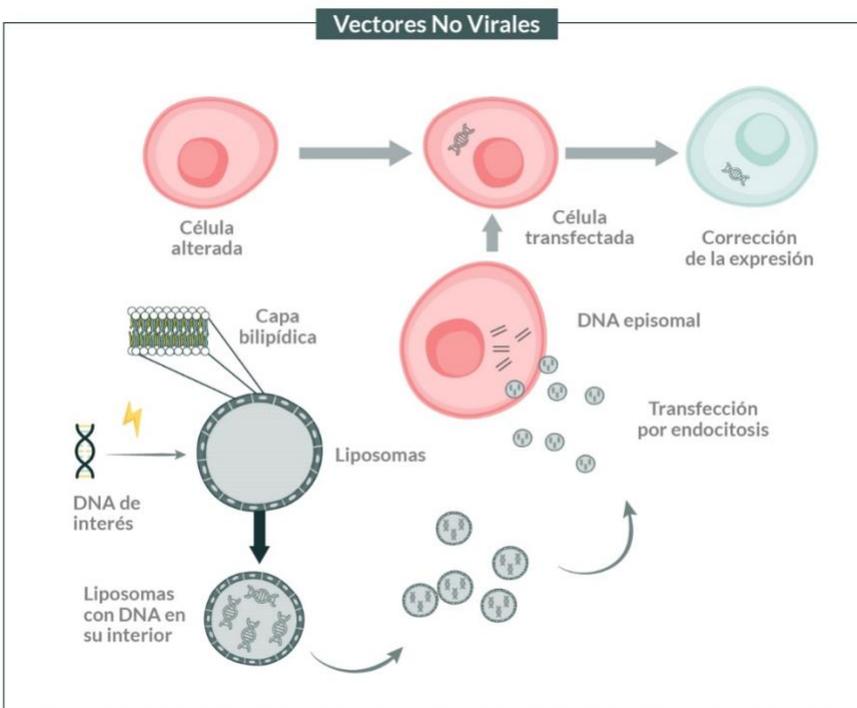
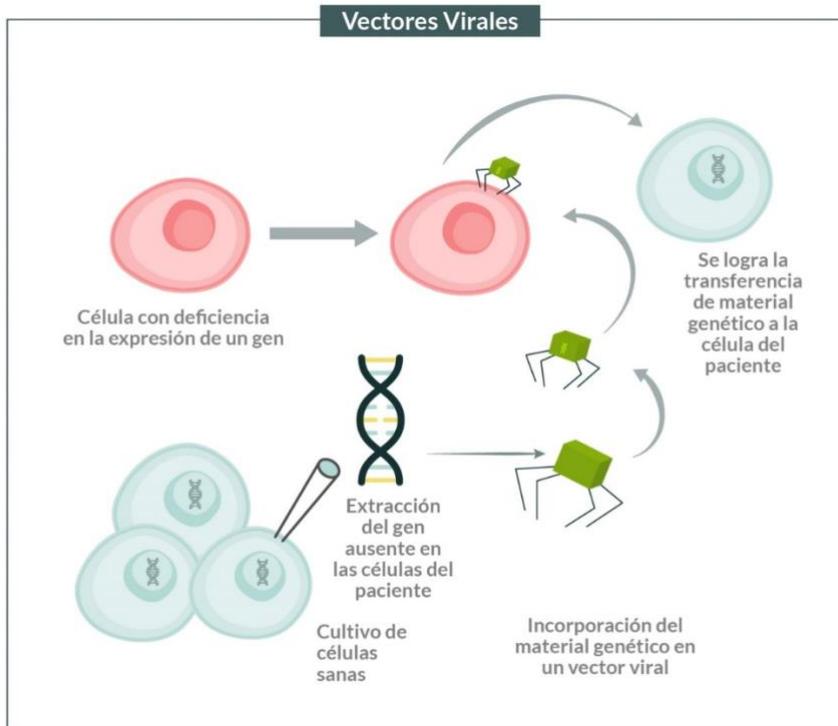


Figura 2. Vectores virales y no virales para la aplicación de la terapia génica.

Fuente: Imagen de autoría propia



Patologías por tratar con terapia génica

Existen diferentes opciones de terapia génica. En el caso particular de las enfermedades monogénicas (mutación en un solo gen) la corrección de la alteración se logra mediante la incorporación del gen afectado. De las 8.000 enfermedades monogénicas que se conocen solo un pequeño grupo sería candidato a esta estrategia terapéutica. Las mutaciones que generan pérdida de función en las proteínas codificadas son los que tienen mayores probabilidades de ser abordadas ya que la adición de material genético podría “regresar” la función a las células afectadas. El mecanismo de herencia más frecuente en esta pérdida de función es el autosómico recesivo ya que el individuo no tendría un alelo normal para reponer la función. Con las enfermedades de transmisión autosómica dominante la estrategia es más difícil de aplicar, ya que en su mayoría son por alteraciones en proteínas estructurales con errores en la estructura o por ganancia de función. Cada enfermedad según su patología podría tener diferentes blancos terapéuticos, dependientes de las estrategias propuestas para terapia génica(2).

Para las enfermedades poligénicas o multifactoriales en las cuales hay varios genes involucrados y el ambiente es influyente las aplicaciones de la terapia génica se han encaminado a la sobreexpresión de genes para alterar la regulación de diferentes vías intra o extracelulares generando nuevas funciones o respuestas exacerbadas. La patología más trabajada en la actualidad es el cáncer donde la terapia génica está a la orden del día. Se proponen múltiples estrategias para resolver el problema: Inducir citotoxicidad en las células neoplásicas, aumentar o generar una respuesta inmunológica exacerbada en contra de antígenos tumorales y cambiar el microambiente del tumor con el fin de llevarlo a la muerte. Diversos virus como los retrovirus que solo se insertan en células en división, como las tumorales, son ideales para insertar genes de citotoxicidad o apoptosis generando la reducción o desaparición del tumor.

Las nuevas estrategias moleculares como la edición de genes y el uso de micro RNAs están revolucionando las posibles terapias futuras. En la edición utilizando CRISPR-Cas9 o sus modificaciones no solo se podrá incluir información genética nueva, sino que se podrá reparar la que está mutada. Por otro lado, los micro RNAs podrán modular la expresión, regulación y función



de genes asociados al ciclo celular generando diversas soluciones para detener la progresión del cáncer (3).

Perspectivas.

Una reciente publicación de la agencia responsable de evaluaciones tecnológicas de Canadá dimensiona el futuro próximo de las terapias génica venideras. Como referencia cardinal situamos una proyección del 2017 realizada por el Instituto tecnológico de Massachusetts con su iniciativa de paradigmas para desarrollo de nuevas drogas o NEWDIGS por sus siglas en inglés que estipula que para el año 2022, 40 terapias en edición génica han de ser aprobadas. De éstas aproximadamente el 45% son para el tratamiento del cáncer, 34% para el tratamiento de enfermedades huérfanas, 17% para enfermedades comunes y el restante 4%, que corresponde a una sola terapia, para el tratamiento de una enfermedad ultra rara presente en menos de 100 individuos en los Estados Unidos(4). Cabe mencionar que estos avances se han realizado en enfermedades causadas por mutaciones en genes únicos, las cuales usualmente tienen pocas opciones terapéuticas que se limitan a tratamientos de soporte y sintomáticos. De esta manera, corresponde está a la única oferta terapéutica capaz de cambiar el curso clínico de la enfermedad(5–7).

Si bien es importante recalcar que la evidencia clínica de cada una de estas moléculas debe ser evaluada de manera independiente, existen unos puntos de discusión los cuales son comunes para todas.

Aprobación por agencias regulatorias.

Por un lado, todos los medicamentos y tecnologías implementados en un sistema de salud, deben ser sometidos a la evaluación por parte de los entes competentes como los son la Agencia para Drogas y Alimentos o FDA por sus siglas en inglés para Estados Unidos de América, la agencia europea de medicamentos (EMA) para Europa o INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) para Colombia. Estas entidades se encargan de evaluar los perfiles de eficacia y seguridad de dichas tecnologías y avalar su uso y designar estrategias de pago. Dependiendo de la agencia en cuestión existen diferentes mecanismos por los cuales pueden ser llevada a cabo las aprobaciones. La primera de estas corresponde a la designación de terapia para enfermedad huérfana, la cual se reserva para condiciones que afectan a menos de 200.000 personas



para E.E.U.U. o para las cuales los costos de desarrollo y mercadeo no se puedan cubrir con utilidades. Para esta categoría se les ofrece exclusividad para la producción y venta, así como incentivos financieros. Esto cambia para la Unión Europea que cambia el número de pacientes a 5 por cada 10.000 habitantes(8). En adición a esta designación, los productores pueden aplicar a la aprobación acelerada, o condicional, en donde la pueden recibir demostrando desenlaces subrogados los cuales posiblemente se asocien con un resultado clínico relevante(8).

Inquietudes sobre eficacia.

Para obtener este beneficio, las terapias deben ser tratamiento de enfermedades severas y ofrecer un claro beneficio en comparación con las terapias disponibles. Si tomamos en consideración que las enfermedades huérfanas en su mayoría cumplen esta definición, se estipula que toda terapia génica desarrollada para el tratamiento de las mismas se beneficia de estos parámetros regulatorios. Con el fin de salvaguardar que la aprobación vaya de la mano de resultados satisfactorios, se requiere realizar estudios post aprobación en donde en el tiempo, con un número amplio de pacientes y una experiencia basada en la vida real, se logre demostrar que este beneficio si existe. Si bien los estudios para terapia génica continúan en curso, una revisión de 93 aprobaciones aceleradas en oncología, concluyó que 51 lograron demostrar beneficios en estudios post aprobación a una mediana de 3.4 años posterior a la misma. Contrario a estos resultados, 5 fallaron en demostrar un beneficio clínico por desenlaces tradicionales por lo que fueron retirados del mercado(9). Cabe recalcar que posiblemente estos resultados son limitados a oncología y no toman en consideración terapia génica. Sin embargo, en esta última existen otros desafíos los cuales no presentan otras categorías terapéuticas. La terapia génica se ha caracterizado en los estudios por presentar una respuesta heterogénea donde unos individuos presentan desenlaces favorables mientras otros no presentan beneficio absoluto. Esto puede deberse a factores de los estudios como selección de la dosis, eficiencia de la técnica de edición del ADN y la duración de la eficacia (10).

Si bien no se conoce exactamente el tiempo en el que el beneficio se mantiene más allá de la evidencia de estudios clínicos, es importante recalcar que, mediante el uso de terapias virales in vivo, la expresión prologada de nucleasas, puede inducir daño en forma de rompimiento de cadena doble y llevar a inestabilidad. Esto puede repercutir en mutaciones nuevas espontaneas que puedan



a su vez neutralizar la edición génica(11). Asimismo, es importante hacer mención que los vectores utilizados para la entrega del material o mecanismo de edición como CRISPR/Cas9 son foráneos al cuerpo humano y pueden inducir una respuesta inmune mediada por linfocitos T y producción de anticuerpos. Esto a su vez puede repercutir en la neutralización de los mismos por lo que su eficacia puede verse disminuida, sobretodo en aplicaciones subsecuentes(12–14).

Debido a esto la demostración de que el beneficio de la terapia génica es robusta y sostenida es limitada, con muchas de estas técnicas siendo comercializadas con aprobaciones condicionales que aún requieren de estudios pos mercadeo. Incluir este tipo de terapias en países con agencias las cuales no consideran aprobaciones de este tipo en desenlaces subrogados imposibilita su implementación.

Inquietudes sobre seguridad.

Por otro lado, y de forma similar a la eficacia, la seguridad a largo plazo es una incógnita. Tomando en cuenta que estamos tratando con edición del ADN, es importante mencionar que existen elementos de plausibilidad biológica los cuales dificultan considerar estas técnicas como totalmente seguras(15). Una de ellas es conocida como la genotoxicidad fuera de blanco. Esta puede ser definida como alteración del ADN en sitios no designados, creando modificaciones en otros genes. Es especialmente reconocida en técnicas de edición CRISPR Cas9(12). Un aspecto adicional se relaciona con la tumorigénesis o capacidad de estas técnicas de desarrollar tumores. En un estudio para el tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada ligada al X, se empleó un vector de lentivirus portador del receptor de interleucina gamma 2, el cual tuvo la particularidad de insertarse en ciertos proto oncogenes y llevar al desarrollo de leucemia en cuatro pacientes. Con el fin de reducir este riesgo, varios autores han planteado la posibilidad de estudios preclínicos diseñados para buscar cambios asociados con el desarrollo temprano de tumores o incluso utilizar una plataforma la cual detecta cambios en genes relacionados con cáncer, conocido como Onco-Chip(16). Se podría argumentar incluso que el momento de desarrollo de tumores pueda darse por fuera de la ventana de seguimiento de los estudios clínicos por lo que este riesgo persiste de todas maneras.

La revisión de aspectos que limitan la implementación de la terapia génica no estaría completa si no se habla de los costos involucrados en la misma. Dentro de estos tenemos dos grandes categorías, los costos directos, que hacen referencia al precio del medicamento y se negocia



directamente entre las perspectivas de los pagadores, por ejemplo, los aseguradores, o las entidades competentes en los casos de las compras centralizadas. Para las terapias que se encuentran aprobadas por la FDA, se estima que estos costos oscilan entre los 65.000 dólares americanos hasta más allá del millón de dólares para el alipogene tiparvovec, terapia para el tratamiento de la deficiencia de la lipasa ácida, considerada por un tiempo, como el medicamento más costoso de la historia(7). Este título fue desbancado por el onasemnogene abeparvovec, empleado en el tratamiento de la atrofia muscular espinal a un costo de aproximadamente de 2 hasta 5 millones de dólares americanos. Considerando que la terapia génica constituye un tratamiento único, desde un punto de vista teórico, sería relativamente más costo efectivo la aplicación única de una dosis la cual sea bastante costosa, que aplicar múltiples dosis de otras terapias las cuales, si bien el costo por dosis es menor, el tratamiento requiere ser crónico, resultando más costoso a largo plazo. Esta hipótesis fue abordada por un estudio conducido en Estados Unidos de América en donde los investigadores demostraron por medio de modelamiento económico que la dosis única de terapia génica resultaba costo efectivo comparada contra el tratamiento continuo en pacientes con atrofia muscular espinal. Esto concluye que, contra los escenarios de tratamiento disponible en el mercado, la terapia génica es una alternativa posiblemente aceptable para los pagadores(17).

Por otro lado, se encuentran los costos indirectos de las terapias los cuales incluyen el entrenamiento de los profesionales en la aplicación de los mismos, el costo de oportunidad en la aplicación, la infraestructura requerida para la administración, el almacenamiento y el seguimiento de los pacientes. A conocimiento de los autores no existe un estudio el cual cuantifique un valor exacto sobre este parámetro, ya que esto varía patología a patología y por cada país. Para entender este aspecto fijemos un escenario de una terapia de reemplazo enzimático la cual debe ser aplicada cada semana en infusiones continuas de 5 horas. Para esto el paciente debe desplazarse hasta su sitio de infusión, requiriendo ausentarse de sus actividades laborales o cotidianas. Como costos de esta administración tenemos la aplicación con su infraestructura, requerimiento de central de mezclas, costo de la aplicación por equipos y personal. Por otro lado, el desplazamiento del paciente al sitio de infusión son costos indirectos al igual que el tiempo que el paciente deja de ser productivo para ir recibir su tratamiento. Comparando este escenario contra una administración de terapia génica en una sola dosis, cambiaría estos costos por un precio de adquisición mayor. Esto debe tomarse en cuenta para la evaluación económica, necesaria para establecer precios de compra



de medicamentos. En conclusión, el precio de compra no debería ser una barrera si se compara contra las alternativas que cursan con otro tipo de costos a largo plazo.

Terapia génica como motor de centros de excelencia.

Adicionalmente, es importante mencionar que el volumen de pacientes para estas patologías, como se dijo previamente es bajo. Para optimizar recursos en materia de talento humano, compras centralizadas y aplicación, se requiere de la formación de centros de excelencia en el tratamiento de estas condiciones. Considerando, por poner un ejemplo hipotético, que una enfermedad cursara con 20 pacientes año, todos estos candidatos a terapia génica, y todos fueran remitidos a la misma institución, permitiría que los profesionales ganaran experiencia en el seguimiento de la misma y manejo de complicaciones optimizando desenlaces en salud. Es importante mencionar que esto se ha visto en estudios clínicos en comparación con evidencia de “la vida o el mundo real”(18). La evidencia obtenida en estudios clínicos usualmente corresponde no solo a la intervención primaria sino a intervenciones de soporte tales como seguimientos estrictos, manejo temprano de efectos adversos o incluso ofrecimiento de terapias respiratoria o física intensiva. Esto es por ejemplo evidente en los estudios clínicos de pacientes con enfermedad de Morquio, o Mucopolisacaridosis IV quienes recibieron tratamiento placebo y de todas maneras presentaron mejoría en términos de caminata de 6 minutos(19). Una posibilidad es que en la vida real no se pueda ofrecer una terapia paralela de soporte de igual condición a los estudios clínicos por lo que los desenlaces podrían variar. Debido a esto, el ofrecer seguimiento estricto, con profesionales entrenados pueda ofrecer un beneficio clínico, el cual solamente es obtenible en escenarios con alta experiencia.

Terapia génica como modelo de medicina 4P.

Tradicionalmente los modelos de salud han tenido un enfoque reflexivo, el cual se caracteriza por una perspectiva de los servicios de provisión de respuesta a los eventos en salud, mas no de prevención. Tomando las enfermedades huérfanas, si empleamos un caso hipotético de la enfermedad de Gaucher, cuyo tratamiento se encuentra disponible actualmente en forma de terapia de reemplazo enzimático o depleción de sustrato, y se diagnostica un grupo de pacientes, el sistema inicia en respuesta a este diagnóstico una búsqueda de los especialistas en manejo, los



medicamentos y formas de seguimiento. La implementación de estos procesos toma tiempo y al ser piloto puede incurrir, por falta de experiencia, en perder ventanas terapéuticas, y, por ende, obtener desenlaces terapéuticos subóptimos. Considerando las limitantes de esta forma de hacer medicina, Leroy Hood planteó en su momento realizar un cambio en la forma de provisión de los servicios de salud, abandonando el modelo reactivo y haciendo hincapié en la medicina “P4”. Esta denominación corresponde a un sistema predictivo, preventivo, personalizado y participativo (20). Se estima que, con este abordaje a la enfermedad, se puedan reducir costos al tratar la causa de la enfermedad, en el caso de la terapia génica corregir la causa, y adicionalmente empoderando a los individuos a participar en su salud y ver como, por ejemplo, cambios de estilo de vida pueden repercutir en su salud global. Si retornamos al caso de las enfermedades cuyo objetivo terapéutico es ofrecido por la terapia génica, vemos que, por el interés de las casas farmacéuticas que ofrecen los tratamientos, la búsqueda activa de casos ha acortado la odisea diagnóstica de ciertos pacientes, posiblemente por campañas de concientización de la enfermedad. Conociendo una incidencia esperada basada en los casos diagnosticados se logra obtener un estimativo de cuantos casos se han de obtener al año, cumpliendo con el aspecto de predictibilidad. Adicionalmente, la prevención, que hace referencia no necesariamente al evitar la aparición de nuevos casos, sino que incluye la prevención de las complicaciones, permite que, al momento de obtención de diagnósticos y tratamientos curativos tempranos, se evite precisamente una mayor dolencia de la enfermedad y dependiendo de la entidad tratada, puede que se prolongue la vida de los pacientes y se mejore la calidad de vida. La terapia génica es intrínsecamente personalizada. Para los casos de tratamiento con células con receptores quiméricos de linfocitos T (CAR T Cell por sus siglas en inglés) para manejo de algunas neoplasias, se requiere crear la terapia con un componente propio del paciente, haciendo el medicamento extremadamente personalizado y no fácilmente administrado a otros individuos(21). Finalmente, el componente participativo también es ampliamente evidenciable en enfermedades huérfanas. Debido al desconocimiento por muchos profesionales en salud, al igual que el público en general, las asociaciones de pacientes han ganado terreno en llevar a la luz estas patologías, al igual que traer interés y fondos de investigación (22). Tomando en cuenta beneficios de la terapia génica tales como necesidad de no realizar infusiones constantes y posiblemente por su forma de aplicación, mejor adherencia al tratamiento, los grupos de pacientes pueden que se inclinen a que estas terapias sean administradas sobre las otras opciones terapéuticas disponibles, realizando una participación activa en decisiones terapéuticas.



Conclusiones y recomendaciones.

La implementación de la terapia génica en países como Colombia requiere preparación de las agencias reguladoras, los ministerios de salud y hacienda, la academia, los gestores farmacéuticos, las aseguradoras, los hospitales, los grupos de investigación básica y clínica y el personal de salud. Es un reto enorme que se inicia por mejorar la formación en genética básica y médica y biología celular de todos los actores en salud, seguido por el cambio de paradigmas en las agencias regulatorias y los laboratorios de investigación que deberán establecer nuevos estándares de calidad hasta llegar a los pacientes y sus familias que también deberán entender estas nuevas tecnologías para incorporarlas a su uso rutinario teniendo siempre en cuenta el balance entre los desenlaces esperados y el costo financiero y contextual de estas nueva terapias.

La terapia génica conlleva décadas de investigación tanto preclínica como clínica. Debido a que su uso no ha sido implementado masivamente como otras alternativas terapéuticas y situándonos en el problema de los desenlaces subrogados obtenidos en enfermedades huérfanas existen dudas sobre su eficacia y seguridad. Sin embargo, esta terapia sirve de modelo para entender que se requiere de la modificación en los sistemas de salud, obligando a la creación de centros de excelencia y un abordaje novedoso en la provisión en servicios con el fin de brindar nuevas estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento de enfermedades que han ganado protagonismo en las últimas décadas.

Referencias

1. Vera J, Zarante I, Suarez F. Perspectivas de la Terapia Génica para el manejo del Cáncer de Próstata en Colombia. *Rev Urol Colomb*. 2004;13:7–15.
2. Goldman L, Ausiello D, Schafer AI. Genómica clínica: estructura y variaciones del genoma. In: *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna*. 26th ed. Barcelona: Elsevier; 2021. p. 183–90.
3. Li B, Cao Y, Sun M, Feng H. Expression, regulation, and function of exosome-derived miRNAs in cancer progression and therapy. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2021 Oct;35(10):e21916.



4. MIT NEWDIGS. Research Brief 2018F210-v027 - Projections from the existing pipeline of cell and gene therapies: Launches and patient numbers. 2018 Oct [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://newdigs.mit.edu/sites/default/files/FoCUS%20Research%20Brief%202018F210v027.pdf>
5. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018 Jan 12;359(6372).
6. Shim G, Kim D, Park GT, Jin H, Suh S-K, Oh Y-K. Therapeutic gene editing: delivery and regulatory perspectives. *Acta Pharmacol Sin*. 2017 Jun;38(6):738–53.
7. Sinclair A, Islam S, Jones S. An Overview of Approved and Pipeline Technologies. 2018 Mar 1. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. (CADTH Issues in Emerging Health Technologies). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538378/#>
8. Nagai S. Flexible and Expedited Regulatory Review Processes for Innovative Medicines and Regenerative Medical Products in the US, the EU, and Japan. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 3;20(15).
9. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, Kim T, Liu J, Goldberg KB, et al. A 25-Year Experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of Malignant Hematology and Oncology Drugs and Biologics: A Review. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 1;4(6):849–56.
10. Cox DBT, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med*. 2015 Feb;21(2):121–31.
11. Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2016 Mar;24(3):430–46.
12. Zhang X-H, Tee LY, Wang X-G, Huang Q-S, Yang S-H. Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015 Nov 17;4:e264.



13. Zaiss AK, Muruve DA. Immune responses to adeno-associated virus vectors. *Curr Gene Ther.* 2005 Jun;5(3):323–31.
14. Dai W-J, Zhu L-Y, Yan Z-Y, Xu Y, Wang Q-L, Lu X-J. CRISPR-Cas9 for in vivo Gene Therapy: Promise and Hurdles. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2016;5:e349.
15. Gori JL, Hsu PD, Maeder ML, Shen S, Welstead GG, Bumcrot D. Delivery and Specificity of CRISPR-Cas9 Genome Editing Technologies for Human Gene Therapy. *Hum Gene Ther.* 2015 Jul;26(7):443–51.
16. Kohn DB, Porteus MH, Scharenberg AM. Ethical and regulatory aspects of genome editing. *Blood.* 2016 May 26;127(21):2553–60.
17. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy.* 2019;7(1):1601484.
18. Tashkin DP, Amin AN, Kerwin EM. Comparing Randomized Controlled Trials and Real-World Studies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1225–43.
19. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):979–90.
20. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Pers Med.* 2013;10(6):565–76.
21. Bulaklak K, Gersbach CA. The once and future gene therapy. *Nat Commun.* 2020 Nov 16;11(1):5820.
22. Bhattacharya Y, Iyer G, Priya Kamireddy A, Poornima S, Konda Juturu K, Hasan Q. Rare Disease Advocacy Groups and Their Significance in Diagnosis, Management, Treatment, and



Prevention of Rare Diseases. In: He Wu Z, editor. Rare Diseases [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/rare-diseases/rare-disease-advocacy-groups-and-their-significance-in-diagnosis-management-treatment-and-prevention>