

Juan Carlos Bustamante-Ogando<sup>1</sup>, Nideshda Ramírez-Urbe<sup>2</sup>, Marta Zapata-Tarrés<sup>3</sup>, Miguel Enrique-Cuéllar<sup>3</sup>, Blanca Segura<sup>4</sup>, Angélica Meneses<sup>5</sup>, Alejandrina Hernández López<sup>5</sup>, Francisco Espinosa-Rosales<sup>6</sup>, Alberto Olaya-Vargas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup> Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>3</sup> Fundación IMSS, México. <sup>4</sup> TRIOVANCE, México. <sup>5</sup> Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México. <sup>6</sup> Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias (FUMENI).

## INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la principal causa de muerte infantil por cáncer en México y representa más del 50% del cáncer pediátrico. Las tasas de supervivencia libre de eventos se estima alrededor de 62%, considerablemente menor a la reportada en países desarrollados. Las LLA refractarias o en recaída son más frecuentes que en otros países.

En años recientes, el tratamiento con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha demostrado ser una nueva estrategia prometedora para el tratamiento de LLA pediátrica, y ofrece la posibilidad de tratamiento y curación a pacientes que no responden con otros tratamientos. El campo de la terapia celular y terapia génica, incluyendo los CAR-T, representa un área de investigación en constante desarrollo durante los últimos años, con resultados muy prometedores para distintas enfermedades oncológicas y no oncológicas, y sin duda continuará creciendo en los próximos años. Si bien los resultados clínicos con el uso de CAR-T y otras estrategias de terapia génica son alentadores, aún existen muchas preocupaciones y limitantes, particularmente sobre los costos elevados de estos tratamientos, limitaciones para su manufactura a gran escala, la inequidad en el acceso a tratamiento, aspectos éticos y regulatorios tanto locales como internacionales.

En México y Latinoamérica, aún no existen programas clínicos de terapia génica formalmente establecidos, y las características socio-económicas de nuestra región suponen retos adicionales en la implementación de estas terapias, sin embargo, existen pacientes que se beneficiarán sin lugar a dudas. Hemos identificado áreas en las que debemos empezar a trabajar en México para avanzar en este campo en el corto y mediano plazo: falta de recursos económicos, falta de infraestructura e instalaciones especializadas, falta de recursos humanos con formación específica en el campo, falta de regulación nacional adecuada, y falta de conocimiento y difusión de este tipo de tratamientos entre el personal de salud y el público en general.

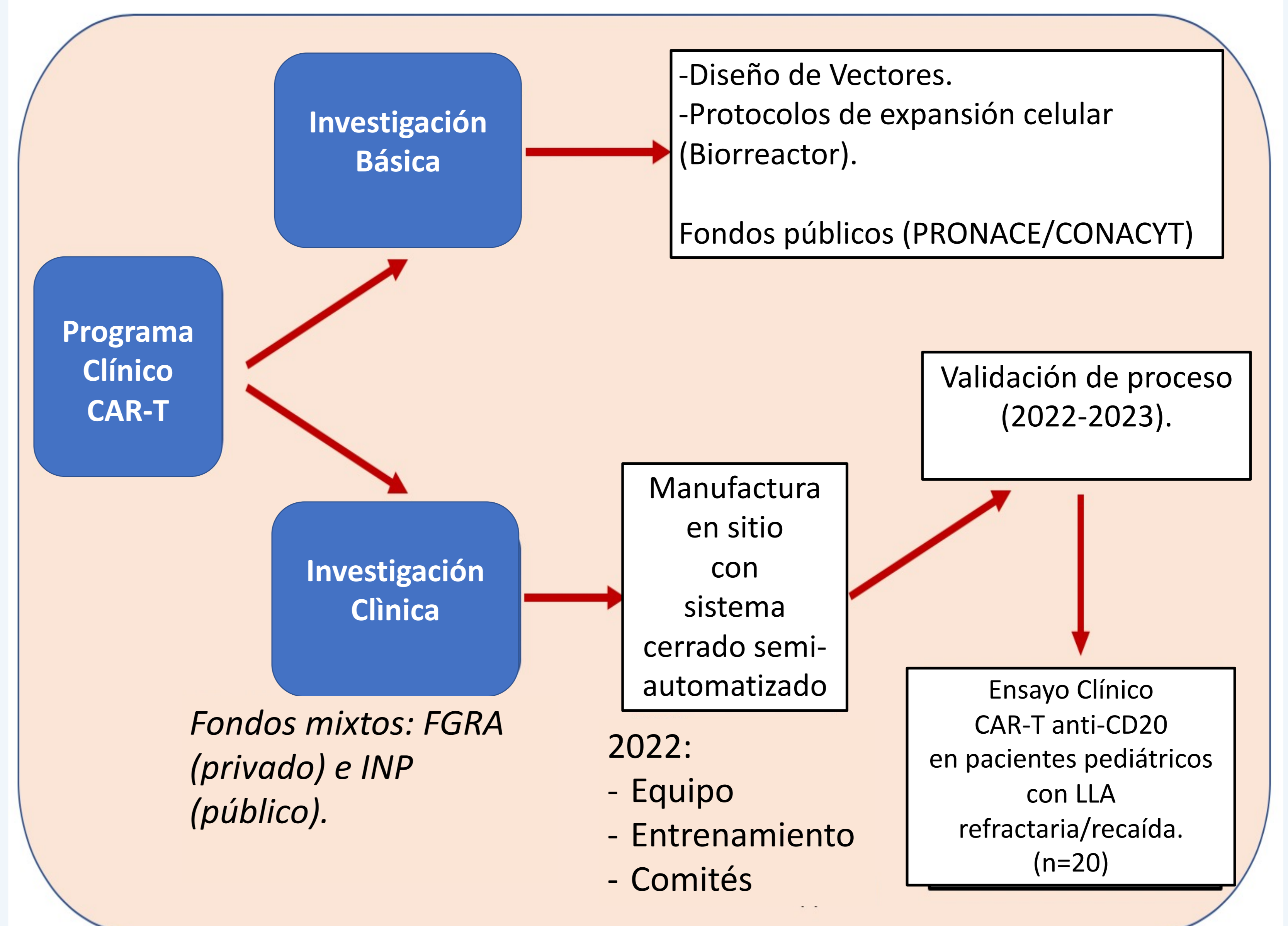
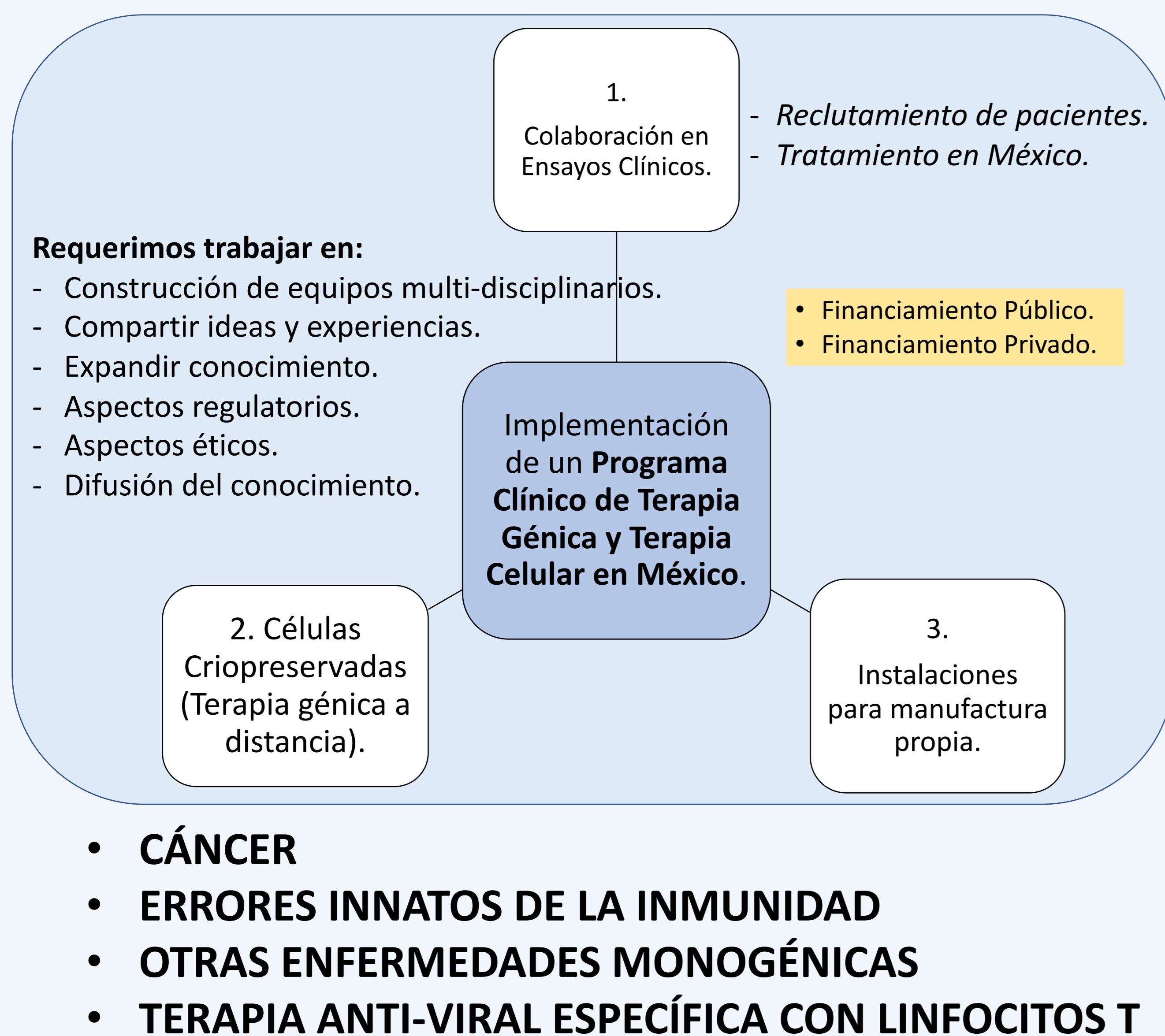
## RESULTADOS

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es una Institución líder en la atención médica a población pediátrica en México. Durante los últimos 5 años, hemos trabajado en la planeación y Desarrollo de un "Programa Clínico de Terapia Celular y Terapia Génica", involucrando a los Servicios de Inmunología, Oncología, Hematología y Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH). Nuestro objetivo final es construir un área especializada de terapia celular y terapia génica que permita ofrecer estos tratamientos a nuestros pacientes durante los próximos años. Sabemos que esto representa un reto muy complejo, por lo que consideramos que se requiere una estrategia estructurada, multi-disciplinaria y multi-institucional.

Hasta el momento: a) hemos reclutado médicos especialistas para recibir entrenamiento y formación específicos en terapia génica en el extranjero, b) en 2019 obtuvimos nuestros primeros dos financiamientos: 1. Convocatoria PRONAI Leucemias (CONACYT) para el Desarrollo de un Proyecto de Investigación básica, y 2. Convocatoria en Salud Fundación Gonzalo Río Arronte para el Desarrollo de un área de manufactura en grado clínico y realización de un ensayo clínico para el tratamiento de LLA pediátrica con linfocitos CAR-T específicos contra CD19, con planes de iniciarlo durante 2023.

En el momento actual, los pasos a seguir en el Desarrollo del Programa incluyen:

- Formación de Recursos Humanos.** Se requiere reclutar y formar personal médico, de enfermería, científicos básicos y personal técnico para construir un equipo multi-disciplinario especializado en terapia celular y terapia génica.
- Regulación/Legislación sobre Terapia Génica.** Hemos empezado a trabajar en el desarrollo de documentos regulatorios y en el contacto con autoridades pertinentes, con el fin de establecer un marco regulatorio adecuado que permita ofrecer tratamientos con modificación genética celular certificados y estandarizados en México durante los próximos años.
- Experiencia Clínica.** Planeamos iniciar el tratamiento de pacientes mexicanos durante los próximos meses, con el fin de empezar a obtener experiencia clínica, particularmente en tres áreas: 1) inmunoterapia para cáncer, 2) terapia génica autóloga ex-vivo con células progenitoras hematopoyéticas para errores innatos de la inmunidad y otros trastornos monogénicos, y 3) terapia anti-viral específica con linfocitos T.



## CONCLUSIONES

Si bien existen muchos retos pendientes, la terapia génica representa una esperanza para el tratamiento de muchos pacientes en el futuro. Necesitamos empezar a trabajar en los distintos retos planteados simultáneamente para poder ofrecer estas terapias a nuestros pacientes en el futuro próximo, y para reducir las inequidades en el acceso a la atención en salud de enfermedades raras o complejas, incluyendo el cáncer en nuestro país. El objetivo de este trabajo preliminar es compartir nuestra experiencia particular y los retos identificados, y discutirlos con nuestros colegas para obtener juntos posibles soluciones que permitan avanzar este campo de la Medicina.

## Agradecimientos.

