

Kresladi® (Marnetegrane autotemcel): primera terapia génica aprobada para la deficiencia grave de adhesión leucocitaria tipo I

Enola Missonnier.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

En marzo de 2026, la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó marnetegrane autotemcel (Kresladi®), la primera terapia génica basada en células madre hematopoyéticas autólogas para el tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia grave de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) debida a variantes bialélicas en ITGB2, en ausencia de donante hermano compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA) para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Desarrollada por Rocket Pharmaceuticals licenciado por CIEMAT y el CIBERER (España), Kresladi® consiste en una infusión intravenosa única de células CD34+ autólogas transducidas con un vector lentivírico que porta una copia funcional del gen ITGB2, cuya mutación impide la expresión adecuada de la subunidad $\beta 2$ de las integrinas (CD18). El ensayo de fase 1/2 que sustentó la aprobación mostró una supervivencia libre de trasplante alogénico del 100% al año de la infusión y durante todo el período de seguimiento, con una reducción superior al 74% en las hospitalizaciones por infecciones.

La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) es una inmunodeficiencia primaria hereditaria de carácter autosómico recesivo, causada por mutaciones en el gen *ITGB2* (localizado en el cromosoma 21q22.3), que codifica la subunidad $\beta 2$ de las integrinas, conocida como CD18. Esta proteína es esencial para la formación del heterodímero LFA-1 (CD11a/CD18), que media la adhesión firme de los leucocitos al endotelio vascular y su posterior extravasación hacia los tejidos infectados. La ausencia o reducción severa de CD18 impide que los neutrófilos y otros leucocitos migren eficazmente desde los vasos sanguíneos hasta los focos de infección (1).

Desde el punto de vista epidemiológico, LAD-I afecta a aproximadamente 1 de cada 1.000.000 de personas al año, lo que la clasifica como una enfermedad ultrarara. Su forma grave, caracterizada por una expresión de CD18 inferior al 2% del valor normal,

se manifiesta generalmente en el período neonatal y se asocia a una mortalidad del 75% antes de los dos años sin tratamiento definitivo (1). Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y potencialmente mortales desde el inicio de la vida, retraso en la caída del cordón umbilical (onfalitis neonatal), leucocitosis neutrofílica persistente incluso en ausencia de infección activa, deficiente cicatrización de heridas y ausencia de formación de pus, a pesar de la intensa respuesta inflamatoria sistémica (2). El diagnóstico se confirma mediante citometría de flujo, que evidencia la ausencia o marcada reducción de la expresión de CD18 en la superficie de los granulocitos, y se corrobora genéticamente por la identificación de variantes bialélicas patogénicas en *ITGB2* (3).

Hasta la aprobación de Kresladi®, el trasplante alogénico de células madre hemato-

poyéticas (alo-TCMH) era la única opción potencialmente curativa para LAD-I grave. Esta estrategia ofrece tasas de supervivencia superiores al 85-90% cuando se dispone de un donante hermano HLA-idéntico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no cuenta con este donante óptimo, lo que obliga a recurrir a donantes no emparentados o haploidénticos, asociados a mayor morbilidad derivada de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el fallo de injerto (4).

En ausencia de trasplante, el tratamiento se basa en la profilaxis antibiótica continua, la administración precoz y agresiva de antimicrobianos ante cualquier episodio infeccioso y el soporte clínico intensivo. Estas medidas no modifican el curso natural de la enfermedad y solo retrasan su evolución. La búsqueda de alternativas terapéuticas que superen las limitaciones del alo-TCMH en especial la disponibilidad de donante y el riesgo de EICH ha impulsado el desarrollo de terapias génicas autólogas.

El 26 de marzo de 2026, la FDA aprobó mediante aprobación acelerada marnetegrone autotemcel (Kresladi®), desarrollado por Rocket Pharmaceuticals (Cranbury, NJ, EE. UU.), licenciada por el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y el Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) de España, con participación del University College London en el desarrollo del vector lentivírico (5). Se trata de la primera terapia génica aprobada para LAD-I y la primera de su clase para esta indicación a nivel mundial.

Kresladi® es una terapia génica de células madre hematopoyéticas autólogas: las propias células progenitoras hematopoyéticas CD34+ del paciente son extraídas mediante movilización y aféresis, para ser transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que incorpora una copia funcional del gen *ITGB2*.

Una vez reinfundidas por vía intravenosa en dosis única, las células modificadas se injertan en la médula ósea y generan leucocitos capaces de expresar CD18 de forma estable, restaurando la capacidad de adhesión y extravasación de los neutrófilos hacia los tejidos infectados (6). Al utilizar células autólogas del propio paciente, se elimina el riesgo de EICH y se evita la necesidad de un donante compatible.

La FDA otorgó a Kresladi® las designaciones de fármaco huérfano, enfermedad pediátrica rara, terapia médica avanzada regenerativa (RMAT) y vía rápida (Fast Track), lo que refleja la alta necesidad médica no cubierta de esta indicación (5).

La aprobación se sustentó en los datos del ensayo clínico de fase 1/2, abierto, de un solo brazo y multicéntrico (NCT03812263), publicados en *The New England Journal of Medicine*. El estudio evaluó la seguridad y eficacia de una infusión intravenosa única de Kresladi® en 9 pacientes pediátricos con LAD-I grave confirmada molecularmente, que recibieron previamente acondicionamiento mieloablativo no mieloablativo reducido (7).

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de alo-TCMH a los 12 meses postinfusión. Los resultados fueron contundentes: el 100% de los pacientes (IC 95%: 66-100; $p < 0,001$) sobrevivió al año sin necesidad de trasplante alogénico, y esta supervivencia se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento disponible (hasta 24 meses). Todos los pacientes inscritos antes del año de vida superaron los 2 años de edad. Ningún paciente experimentó fallo de injerto primario (8).

En cuanto a los criterios de eficacia secundarios, la neutrofilia previa al tratamiento y las alteraciones cutáneas características de LAD-I se resolvieron tras el injerto. La tasa anualizada de hospitalizaciones por infecciones más allá de los 90 días postinjerto y hasta los 24 meses fue aproximadamente un 74,45% inferior a la registrada antes del

tratamiento. La tasa de hospitalizaciones prolongadas por infecciones fue un 81,95% inferior, y la incidencia de infecciones graves preespecificadas también se redujo de forma significativa (8).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes incluyeron: mucositis, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, neutropenia febril, lesiones cutáneas, náuseas/vómitos, erupción cutánea/dermatitis, pirexia, infección relacionada con el dispositivo e infección cutánea. Se registraron también alteraciones analíticas como disminución de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y leucocitos, y elevación de transaminasas (AST y ALT). La ficha técnica incluye advertencias sobre riesgo de infecciones graves, enfermedad venooclusiva hepática, fallo de injerto neutrofílico, retraso en el injerto plaquetario, oncogénesis por inserción mediada por el vector lentivírico y reacciones de hipersensibilidad (6).

La aprobación de marnetegrage autotemcel (Kresladi®) en marzo de 2026 por parte de la FDA representa un hito terapéutico para los pacientes pediátricos con LAD-I grave, ofreciendo por primera vez una alternativa curativa que no depende de la disponibilidad de un donante hermano HLA-idéntico y que elimina el riesgo de EICH. La supervivencia del 100% en el ensayo fundamental y la drástica reducción de las hospitalizaciones por infecciones avalan su eficacia clínica.

Kresladi® ha recibido también designaciones PRIME y de Medicamento de Terapia Avanzada (ATMP) por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), así como designación de fármaco huérfano en la Unión Europea, encontrándose en proceso de revisión regulatoria en el espacio europeo (5). Como condición de la aprobación acelerada de la FDA, Rocket Pharmaceuticals deberá completar estudios postcomercialización para confirmar el beneficio clínico a largo plazo, con presentación del informe final prevista para septiembre de 2026 (9). Esta aprobación sienta un precedente rele-

vante para el desarrollo de terapias génicas en otras inmunodeficiencias primarias graves y reafirma el papel de los puntos finales sustitutos y los ensayos de reducido tamaño muestral en patologías ultrarraras pediátricas.

Bibliografía

1. Deshpande, P., Kathirvel, K., Alex, A. A. et al. Leukocyte Adhesion Deficiency-I: Clinical and Molecular Characterization in an Indian Population. *Indian J Pediatr* 83, 799–804 (2016).
2. Deficiencia de adhesión de leucocitos. StatPearls – NCBI Bookshelf. Leukocyte Adhesion Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539770/> (2023).
3. Orpha.net. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/99842>
4. Alanazi, B., Mohammed, R. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Leukocyte Adhesion Deficiency Types I and III: Expanded Single-Center Experience. *J Hum Immun* 2 (ARAP-ID2026): eARAPID2026abstract.7 (2026).
5. Commissioner, O. of the. FDA Approves First Gene Therapy for Severe Leukocyte Adhesion Deficiency Type I. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-severe-leukocyte-adhesion-deficiency-type-i> (2026).
6. Kresladi (marnetegrage autotemcel). Package Insert. Rocket Pharmaceuticals; 2026. <https://www.kresladi.com/wp-content/uploads/prescribing-information.pdf>
7. Rocket Pharmaceuticals. Announces FDA Acceptance of BLA Resubmission of KRESLADI™ for LAD-I. News release. <https://ir.rocketpharma.com> (2025).
8. Gene Therapy Kresladi Approved for Severe Leukocyte Adhesion Deficiency-I. *Pharmacy Times* <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-approves-marnetcel-first-stem-cell-based-gene-therapy-for-pediatric-patients-with-lad-i> (2026).
9. FDA. March 26, 2026 Approval Letter – KRESLADI. <https://www.fda.gov/media/191723/download> (2026)