

Vectores virales en terapias génicas: revisión de estrategias regulatorias internacionales para la gestión de riesgos

Viral vectors in gene therapies: review of international regulatory strategies for risk management

Agustín Martilotta¹ 

¹Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires. Buenos
Aires, Argentina.

✉ Agustín Martilotta
amartilotta@gmail.com

Recibido: 18 de julio de 2025

Aprobado: 27 de octubre de 2025

Publicado: 14 de enero de 2026

RESUMEN

Las terapias génicas basadas en vectores virales representan una de las estrategias más avanzadas en medicina personalizada. Sin embargo, su uso conlleva riesgos significativos, entre ellos inmunogenicidad, mutagénesis insercional, genotoxicidad y la presencia de virus replicantes. Esta revisión bibliográfica analiza críticamente los principales enfoques regulatorios internacionales —FDA, EMA e ICH— en relación con la evaluación de seguridad de los vectores virales utilizados en productos de terapia génica. Se clasifican los tipos de vectores empleados, se describen los mecanismos de riesgo identificados y se revisan las principales herramientas analíticas utilizadas para su control, como ensayos de integración, inmunotoxicidad, biodistribución y replicación competente. Además, se discuten los criterios regulatorios aplicables en el ámbito internacional, destacando los avances recientes y las limitaciones aún presentes, especialmente en contextos donde los marcos regulatorios están en consolidación. Esta revisión busca contribuir a la comprensión de las exigencias técnicas y científicas necesarias para garantizar la seguridad de estos productos biotecnológicos.

Palabras clave: Terapia Génica; Medición de Riesgo; Farmacovigilancia; Legislación de Medicamentos; Vectores Genéticos.

ABSTRACT

Gene therapies based on viral vectors represent one of the most advanced strategies in personalized medicine. However, their use entails significant risks, including immunogenicity, insertional mutagenesis, genotoxicity, and the presence of replication-competent viruses. This literature review critically analyzes the main international regulatory approaches —FDA, EMA, and ICH— regarding the safety evaluation of viral vectors used in gene therapy products. It classifies the types of vectors employed, describes the identified risk mechanisms, and reviews the principal analytical tools used for their control, such as integration assays, immunotoxicity assessments, biodistribution studies, and replication-competent virus detection. In addition, it discusses the regulatory criteria applied internationally, highlighting recent advances and persistent limitations, especially in contexts where regulatory frameworks are still under development. This review aims to contribute to a better understanding of the technical and scientific requirements needed to ensure the safety of these biotechnological products.

Keywords: Genetic Therapy; Risk Assessment; Pharmacovigilance; Legislation, Drug; Genetic Vectors.



Esta obra está bajo una licencia
[Creative Commons Atribución 4.0
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY 4.0).

Introducción

La terapia génica ha emergido como una herramienta fundamental en la medicina personalizada, permitiendo intervenir directamente sobre el material genético de las células para tratar enfermedades de base genética, entre otras condiciones médicas^[1-5]. A grandes rasgos, esta estrategia puede actuar mediante distintos mecanismos: la transferencia de copias funcionales de genes, la modificación o silenciamiento de genes específicos mediante técnicas como ARN de interferencia, o la edición génica dirigida mediante herramientas como CRISPR-Cas^[6-8]. Estas intervenciones buscan restaurar funciones celulares alteradas, sumar nuevas funciones, compensar la deficiencia de proteínas o moléculas de RNA esenciales, o incluso eliminar expresiones genéticas patológicas^[1,2,9].

Para llevar a cabo estas acciones terapéuticas, la administración del material genético requiere el uso de sistemas de entrega (*delivery systems*) capaces de alcanzar las células blanco de manera eficiente y segura. Entre ellos, los vectores virales son los más utilizados clínicamente debido a su alta capacidad de transducción y expresión génica sostenida^[10-14]. Los más relevantes se basan en adenovirus, virus adenoasociados (AAV,

Adeno-associated viruses), retrovirus, lentivirus y virus del herpes simple tipo 1, cada uno con perfiles particulares de inmunogenicidad, integración genómica y capacidad de carga^[13,14]. Existen también sistemas no virales, como nanopartículas lipídicas, polímeros y plásmidos desnudos (en cuyo caso suelen emplearse métodos físicos de *delivery*, tales como alta presión por dispositivos *needle-free* o electroporación), aunque su uso clínico es aún limitado por su menor eficiencia^[15,16].

Los productos de terapia génica son abordados desde distintas denominaciones y marcos regulatorios según la jurisdicción. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) los clasifica como Medicamentos de Terapia Avanzada (ATMPs) bajo el marco aplicable^[17,18]. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) los define como *Cell and Gene Therapy Products*, regulados por el CBER^[19,20]. La *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) de Japón adhiere a las guías desarrolladas por el *International Council for Harmonisation* (ICH), del cual es miembro pleno^[21-23]. Además, organismos como el ICH y la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) han establecido estándares técnicos específicos para la producción y control de calidad de los vectores virales, contribuyendo a la armonización internacional^[23-25].



Figura 1: Marcos regulatorios internacionales para terapias génicas.

Como se muestra en la **Figura 1**, las principales agencias regulatorias internacionales han adoptado distintas denominaciones y criterios para la evaluación de productos de terapia génica, aunque con claras tendencias hacia la armonización normativa.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha adoptado formalmente la Disposición N° 179/2018, que define el marco regulatorio aplicable a los Medicamentos de Terapia Avanzada y se detalla en la **Figura 2**^[26]. Esta normativa, inspirada en el modelo europeo, representa un paso significativo en la regulación local, y es actualizada progresivamente gracias a la sintonía con lineamientos del ICH^[18,22]. Si bien establece criterios generales sobre calidad, eficacia y seguridad, su aplicación práctica en productos de terapia génica aún se encuentra en etapa de consolidación. En este contexto, resulta esencial contar con análisis que identifiquen buenas prácticas internacionales, con el objetivo de fortalecer las capacidades regulatorias nacionales y garantizar la evaluación adecuada de estos productos de alta complejidad biotecnológica^[27].

El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión crítica de los riesgos asociados al uso de vectores virales en terapias génicas, y de los principales enfoques regulatorios internacionales implementados para su control. Se describen las clases de vectores más utilizados, los mecanismos de riesgo más relevantes y las estrategias regulatorias propuestas por agencias como la EMA, FDA e ICH para su mitigación^[18,23,28,29].

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa (tipo *scoping review*) orientada a identificar y analizar los principales vectores virales utilizados en terapias génicas, los riesgos asociados a su uso y las estrategias regulatorias desarrolladas por agencias internacionales para garantizar su seguridad. La búsqueda incluyó guías técnicas, documentos regulatorios, informes de organismos de armonización y artículos científicos publicados entre 2000 y 2024.

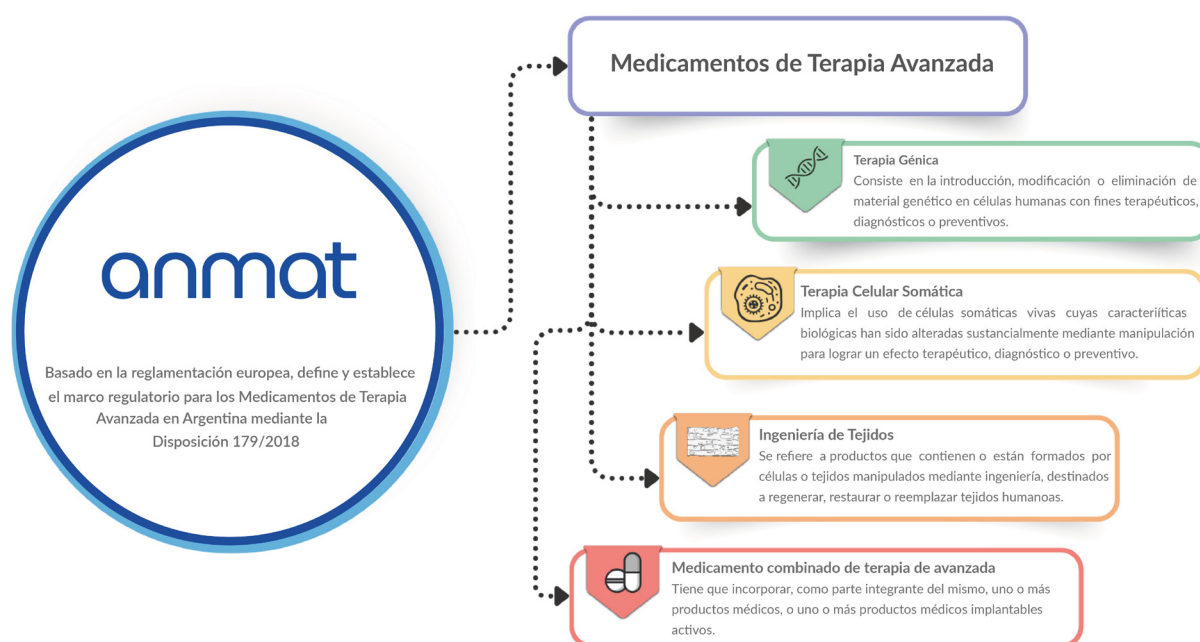


Figura 2: Marco regulatorio nacional de medicamentos de terapia avanzada en Argentina.

Las fuentes primarias utilizadas fueron:

- Bases de datos científicas: PubMed, Scopus, Web of Science. Plataformas regulatorias oficiales: EMA, FDA, ICH, PMDA, Ph. Eur.
- Publicaciones institucionales de ANMAT, incluyendo la Disposición N° 179/2018.

Los criterios de inclusión fueron:

- Documentos que abordan vectores virales utilizados en productos de terapia génica con aplicación clínica o en fases avanzadas de desarrollo. Esta búsqueda incluyó solo tratamientos para curar o paliar patologías diversas.
- Guías regulatorias específicas sobre seguridad, calidad, biodistribución, toxicidad, potencia, seguimiento clínico y control de riesgos.
- Artículos de revisión y reportes de medicamentos aprobados que incluyeran información sobre herramientas analíticas de evaluación de riesgos.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios preclínicos no referenciados por organismos regulatorios.
- Reportes de vectores no virales o con aplicación exclusivamente veterinaria.

Se recopilaron y sistematizaron 30 documentos regulatorios clave (entre guías y normas) emitidos por las principales agencias globales. Esta información fue organizada temáticamente según: tipo de vector viral, factores de riesgo asociados, herramientas de evaluación analítica y guías regulatorias aplicables.

La síntesis y análisis crítico del material se realizó de manera cualitativa, priorizando la identificación de puntos comunes, divergencias regulatorias y vacíos normativos. El objetivo fue construir un panorama integral que sirva como base técnica y científica para fortalecer la evaluación de seguridad de estos productos biotecnológicos.

Resultados

Clasificación de vectores virales utilizados en terapia génica

La revisión identificó cinco tipos principales de vectores virales empleados en productos de terapia génica con uso clínico o en etapas avanzadas de desarrollo: adenovirus, virus adenoasociados (AAV), retrovirus, lentivirus y virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1)(Figura 3).

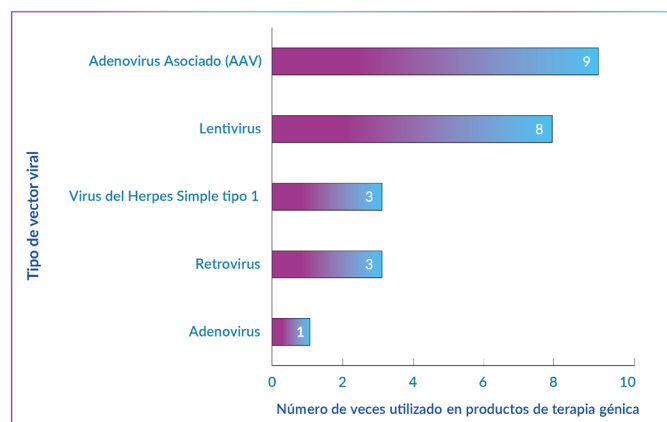


Figura 3: Tipos de vectores virales utilizados en productos de terapia génica aprobados globalmente para tratamientos curativos o paliativos. Se excluyen vacunas con vectores virales.

Cada uno presenta propiedades diferenciadas en cuanto a inmunogenicidad, capacidad de integración genómica, eficiencia de transducción y tamaño de inserto.

La **Figura 4** resume las características técnicas y los principales riesgos asociados a cada tipo de vector. Los AAV y los lentivirus son los más utilizados actualmente, debido a su buena relación eficacia-seguridad, siendo los AAV preferidos para aplicaciones *in vivo* por su baja integración, y los lentivirus para aplicaciones *ex vivo* por su integración estable en células diana. Cabe destacar que la alta inmunogenicidad de los adenovirus, si bien representa una limitación para ciertas aplicaciones terapéuticas, resulta ventajosa en el desarrollo de terapias génicas preventivas o profilácticas, como vacunas, donde la inducción de una respuesta inmune robusta constituye el objetivo terapéutico.

Riesgos asociados y técnicas analíticas de evaluación

Los factores de riesgo más relevantes identificados fueron: mutagénesis insercional, inmunogenicidad, genotoxicidad, presencia de virus replicantes, expresión génica inadecuada y distribución no deseada del vector. La **Tabla 1** presenta un esquema de asociación entre cada riesgo y las principales técnicas analíticas recomendadas por las guías regulatorias^[23,28,30,35,36,38,39]: NGS y PCR cuantitativa para integración genómica, ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) para inmunotoxicidad, ensayos LAL/rFC para endotoxinas, entre otras.

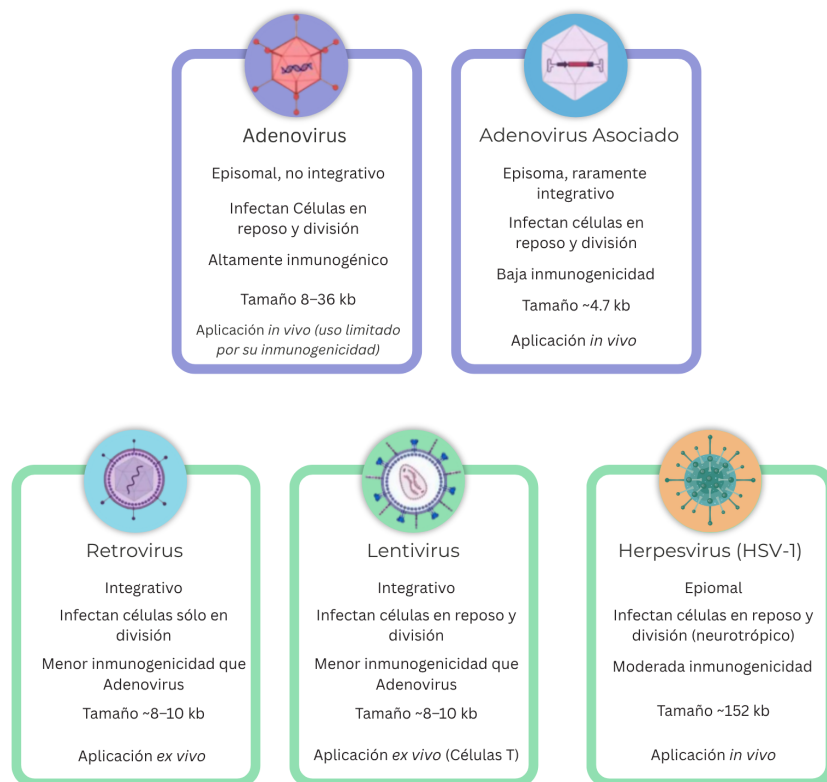


Figura 4: Resumen comparativo de los vectores virales más utilizados en terapia génica humana, incluyendo capacidad de integración genómica o permanencia extracromosómica, tropismo celular, inmunogenicidad, capacidad de carga y tipo de aplicación clínica más frecuente (*in vivo* o *ex vivo*).

TABLA 1: RESUMEN ESQUEMÁTICO DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL USO DE VECTORES VIRALES EN TERAPIA GÉNICA, JUNTO CON LOS ENSAYOS DE CONTROL Y LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS RECOMENDADAS EN GUÍAS REGULATORIAS INTERNACIONALES (EMA, FDA, ICH)^[5,20,23-25,33,40] PARA SU EVALUACIÓN NO CLÍNICA Y CONTROL DE CALIDAD. Referencias: ¹NGS: *next-generation sequencing*. ²SEC: *size-exclusion chromatography* (cromatografía de exclusión molecular).

Factor de Riesgo	Punto de Control	Relación con Técnicas Analíticas
Contaminación con Endotoxinas	Control de Endotoxinas	Ensayo de Endotoxinas (LAL/rFC)
Distribución Inadecuada del Vector	Ensayo de Biodistribución	Ensayo de Biodistribución
Expresión Génica Inadecuada	Ensayo de Expresión Génica	PCR cuantitativa (RT-qPCR), Ensayo de Potencia Biológica
Genotoxicidad	Genotoxicidad	NGS, Ensayo de Potencia Biológica
Inmunogenicidad	Ensayo de Inmunotoxicidad	Ensayo de Inmunotoxicidad, ELISA
Mutagénesis Inercial	Integración en el Genoma	NGS, qPCR, Ensayo de Integración Vectorial
Neurotoxicidad	Ensayo de Neurotoxicidad	Viabilidad celular, microscopía y citometría de flujo
Presencia de Partículas Inactivas	Ensayo de Infectividad	Ensayo de Infectividad, Microscopía Electrónica, Cromatografía de Exclusión Molecular (SEC)
Presencia de Virus Competentes	Detección de Virus Replicantes	Ensayo de Replicación Competente (RCV), NAT
Toxicidad Celular	Evaluación de Toxicidad Celular	Ensayo de Toxicidad Celular (MTT/XTT)

Estos riesgos varían según el tipo de vector y el modo de administración (*in vivo* vs. *ex vivo*), y son claves para definir los requisitos no clínicos y clínicos durante la evaluación de calidad y seguridad.

Panorama regulatorio internacional

Se analizaron 31 guías regulatorias relevantes emitidas por las principales agencias internacionales entre 1994 y 2024 observándose una marcada intensificación en

la emisión de estos documentos desde 2006, alineada con el aumento de productos en desarrollo(ver tabla en **Material Suplementario**). La **Figura 5** muestra la distribución temática de estos documentos regulatorios. Las temáticas más frecuentes abordadas fueron calidad de producto, seguridad no clínica, evaluación de potencia y riesgos específicos como mutagénesis insercional.

La distribución por agencia emisora se detalla en la **Figura 6**, donde se observa un predominio de guías emitidas por la EMA (15) y la FDA (7), seguidas por PMDA (3), ICH (3), ANMAT (1) y Ph. Eur. (1).

Las tablas detalladas con el listado completo de guías, vectores empleados en productos aprobados y herramientas analíticas utilizadas se presentan en el **Material Suplementario**.



Figura 5: Distribución temática de 31 guías regulatorias emitidas entre 1994 y 2024 por agencias internacionales (EMA, FDA, ICH, PMDA, ANMAT).

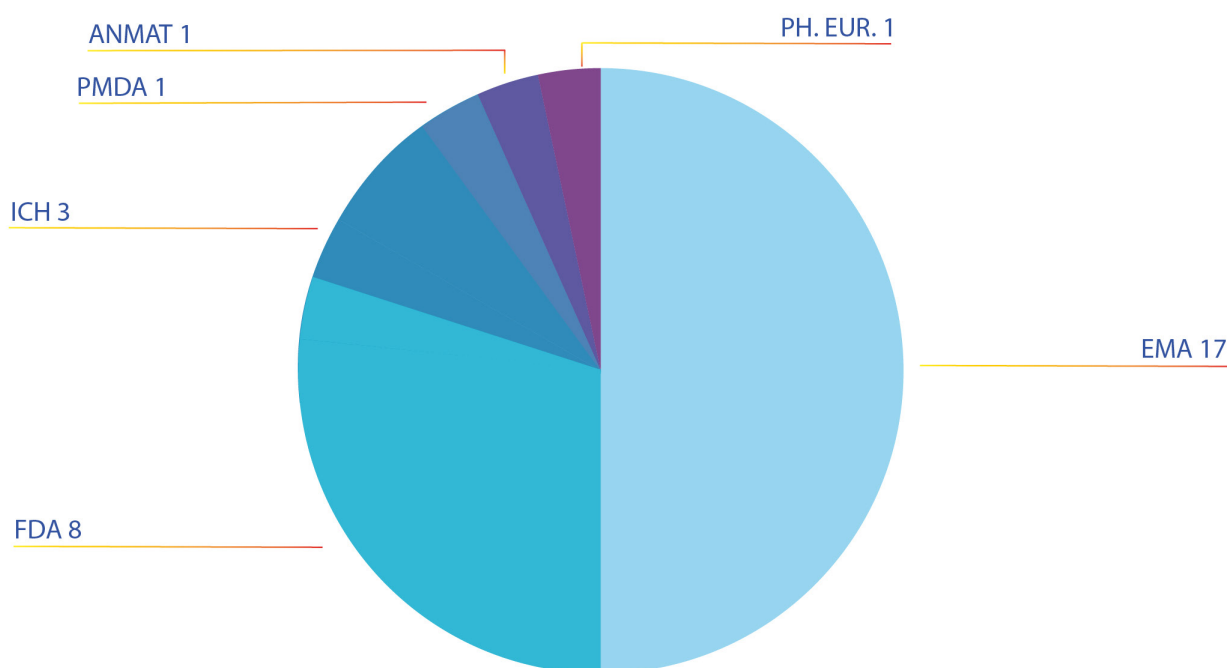


Figura 6: Distribución de normativas emitidas según agencia reguladora emisora.

Discusión

Los resultados de esta revisión evidencian una consolidación progresiva del conocimiento técnico y regulatorio en torno a la seguridad de los vectores virales utilizados en terapia génica^[1-3,23]. La diversidad de vectores analizados refleja no solo una evolución biotecnológica en términos de eficacia de entrega y expresión génica, sino también una creciente complejidad en la evaluación de riesgos que requiere respuestas regulatorias diferenciadas^[12,13,18].

Uno de los hallazgos más significativos es la variabilidad de riesgos según el tipo de vector: los vectores integrativos (como los retrovirus y lentivirus) demandan especial atención sobre la mutagénesis insercional, mientras que los vectores no integrativos (como los AAV y adenovirus) presentan mayores desafíos relacionados con inmunogenicidad y biodistribución^[1,10,11,23,28,30]. Estos riesgos requieren la aplicación de un conjunto diverso de técnicas analíticas, muchas de ellas avanzadas (NGS, qPCR, ELISA), que deben estar debidamente validadas para ser aceptadas en entornos regulatorios^[20,24,31-33].

Desde una perspectiva normativa, la evolución de las guías regulatorias entre 1994 y 2024 pone en evidencia una respuesta global activa frente al avance de la terapia génica^[2,6,14,34]. La concentración de documentos en agencias como la EMA y la FDA sugiere no solo liderazgo institucional, sino también una maduración conceptual en cuanto a los criterios de calidad, seguridad y potencia terapéutica^[5,20,23,29,35-40]. En particular, el énfasis creciente en guías sobre evaluación no clínica y manejo de riesgos específicos —como la presencia de virus replicantes o la genotoxicidad— marca una clara tendencia hacia marcos más preventivos y adaptativos^[23,28,29].

A nivel local, la normativa argentina (Disposición ANMAT N° 179/2018) representa un avance significativo al incorporar la categoría de Medicamentos de Terapia Avanzada^[26].

No obstante, la limitada cantidad de documentos técnicos emitidos hasta el momento y la falta de guías específicas sobre vectores virales reflejan una necesidad de fortalecimiento normativo, para lo cual resulta estratégica la adopción y adaptación de estándares internacionales^[18,22,27].

Finalmente, la revisión permite advertir que, si bien existe un cuerpo normativo creciente, aún persisten desafíos importantes: falta de consenso global sobre ciertos requisitos analíticos, diferencias en los enfoques de seguimiento clínico a largo plazo y escasa regulación sobre plataformas tecnológicas emergentes como la edición génica^[8,35,39,41]. Superar estas brechas será clave para garantizar un desarrollo seguro, equitativo y ético de la terapia génica a nivel global y regional^[23,25,42].

Conclusiones

La terapia génica mediada por vectores virales representa una herramienta terapéutica de alto potencial, pero su desarrollo y autorización exigen una evaluación rigurosa de seguridad, fundamentada en evidencia científica y criterios regulatorios sólidos^[1-3]. Esta revisión ha identificado los principales vectores utilizados, los riesgos asociados más relevantes y las estrategias de mitigación propuestas en las guías regulatorias internacionales^[18,23].

Las agencias como la EMA, FDA e ICH han desarrollado marcos normativos detallados que contemplan ensayos específicos, metodologías analíticas y requisitos técnicos para el control de riesgos como la mutagénesis insercional, la inmunogenicidad o la presencia de virus replicantes^[5,23,28,29,37]. Estas guías constituyen una base fundamental para evaluar y autorizar productos de terapia génica en forma segura, incluyendo criterios de seguimiento a largo plazo y de manejo del riesgo^[35,39].

En el caso argentino, la Disposición N° 179/2018 marca un punto de partida normativo importante, pero aún se requieren esfuerzos para fortalecer el cuerpo regulatorio específico, con especial atención

en las dimensiones analíticas, no clínicas y de seguimiento post-autorización^[26,27]. La adopción y adaptación de estándares internacionales puede contribuir significativamente a ese proceso^[18,23,24].

Ergo, avanzar hacia una regulación robusta, basada en la armonización internacional y el conocimiento técnico acumulado, es clave para garantizar el acceso seguro, eficaz y oportuno a terapias génicas innovadoras^[23,40,42].

Conflicto de intereses

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. The New England Journal of Medicine. 2019;381(5):455-464. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1706910>
- Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. Nature. 2015;526(7573):351-360. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature15818>
- Zittersteijn HA, Gonçalves MAFV, Hoeben RC. A primer to gene therapy: Progress, prospects, and problems. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2021;44(1):54-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/jimd.12270>
- National Library of Medicine. What is precision medicine? [Internet]. Bethesda (MD): MedlinePlus; [citado 15 abr 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/definition/>
- FDA. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application, Certain Biological Products, Guidance for Industry. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/109615/download>
- Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Science. 2018;359(6372):eaan4672. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan4672>
- Naldini L. Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. Nat Rev Genet. 2011;12(5):301-315. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2985>
- Normile D. Shock greets claim of CRISPR-edited babies. Science. 2018;362(6419):978-979. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.362.6418.978>
- Adair JE; Kiem HP. Hematopoietic stem cell expansion and gene therapy. Cytotherapy. 2011;13(8):979-992. DOI: <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.620748>
- Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. Science. 2013;341(6148):1233151. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1233151>
- Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassemia. Nature. 2010;467(7313):318-322. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09328>
- Labbé RP, Vessillier S, Rafiq QA. Lentiviral vectors for T cell engineering: Clinical applications, bioprocessing and future perspectives. Viruses. 2021;13(8):1528. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13081528>
- Lundstrom K. Viral vectors in gene therapy: Where do we stand in 2023? Viruses. 2023;15(3):698. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15030698>

14. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttua S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162-169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
15. Volodina O, Smirnikhina S. The future of gene therapy: A review of in vivo and ex vivo delivery methods for genome editing-based therapies. *Mol Biotechnol*. 2025;67(2):425-437. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01070-4>
16. Xiao K, Lai Y, Yuan W, Li S, Liu X, Xiao Z, et al. mRNA-based chimeric antigen receptor T cell therapy: Basic principles, recent advances and future directions. *Interdiscip Med*. 2024;2:e20230036. DOI: <https://doi.org/10.1002/INMD.20230036>
17. EMA. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/600280/2010 Rev.1). European Medicines Agency; 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
18. EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/234523/2009 Rev.1). European Medicines Agency; 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
19. FDA. Cellular & gene therapy products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [citado 17 abr 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
20. FDA. Human Gene Therapy for Hemophilia, Guidance for Industry. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/113799/download>
21. PMDA. Points to consider for gene therapy products. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2018. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0003.html>
22. ICH. ICH official web site. International Council for Harmonisation. Recuperado el 17 de abril de 2025. Disponible en: <https://www.ich.org/>
23. ICH. ICH S12 guideline on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products (EMA/CHMP/ICH/318372/2021). European Medicines Agency; 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s12-nonclinical-biodistribution-considerations-gene-therapy-products-step-5_en.pdf
24. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia. 11th edition. France: Council of Europe. 2019. 5.14. Gene transfer medicinal products for human use.
25. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia. Strasbourg: EDQM; 2023. 11.0: 5.14. Gene transfer medicinal products for human use.
26. Argentina, ANMAT. Disposición ANMAT 179/2018 [Internet]. 2019 [citado 17 abr 2025]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/223014/20191205>
27. CAEME. Nuevas terapias avanzadas, Estado del arte y perspectiva en Argentina. Cámara Argentina de Especialidades

- Medicinales; 2020. Disponible en: https://www.caeme.org.ar/wp-content/uploads/2020/08/20202622_nuevas_terapia_avanzadas_caeme.pdf
28. EMA. Guideline on risk-based approach according to Annex I, Part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/573420/2009). European Medicines Agency; 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-200183ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
 29. FDA. Considerations for the development of chimeric antigen receptor T-cell products, Guidance for Industry. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/156896/download>
 30. EMA. Guideline on quality, non-clinical, and clinical aspects of gene therapy medicinal products. European Medicines Agency; 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
 31. Tong W, Ostroff S, Blais B, Silva P, Dubuc M, Healy M, et al. Genomics in the land of regulatory science. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015;72(1):102-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.008>
 32. Healy MJ, Tong W, Ostroff S, Eichler HG, Patak A, Neuspiel M, et al. Regulatory bioinformatics for food and drug safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016;80:342-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.021>
 33. FDA. Recommendations for microbial vectors used for gene therapy, Guidance for Industry. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Recommendations-for-Microbial-Vectors-Used-for-Gene-Therapy--Guidance-for-Industry.pdf>
 34. Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nature Genetics*. 1992;2(2):93-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1092-93>
 35. EMA. Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products. European Medicines Agency; 2008. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
 36. EMA. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products. European Medicines Agency; 2010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-safety-and-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
 37. EMA. Guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (EMA/CHMP/BWP/271475/2006 Rev.1). European Medicines Agency; 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-potency-testing-cell-based-immunotherapy-medicinal-products-treatment-cancer_en.pdf
 38. FDA. Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, Guidance for Industry. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/87564/download>

39. FDA. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products, Guidance for Industry. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/113768/download>
40. FDA. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up, Guidance for Industry. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/113790/download>
41. PMDA. Report on quality and safety considerations for gene therapy products using genome editing technology. Tokyo: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2020. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000237636.pdf>
42. EMA. Glybera, Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency; 2017. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>