

INVESTIGA I+D+i 2013/2014

GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE "TERAPIA CELULAR"

Texto de D. Javier García Castro

Octubre de 2013

Introducción

Tradicionalmente la medicina se ha enfrentado a la enfermedad con unos pocos tipos de tratamientos, básicamente: cirugía, farmacoterapia, prótesis y rehabilitación física. Aunque los avances en ciertos campos de la medicina han sido notables (especialmente en el diagnóstico molecular o por imagen), los tratamientos habituales de farmacoterapia siguen basándose mayoritariamente en compuesto químicos. Poco a poco se ha ido introduciendo fármacos basados en proteínas, como hormonas o factores de crecimiento; y últimamente hay una entrada masiva de anticuerpos monoclonales para tratar ciertas patologías, especialmente el cáncer.

La utilización de células vivas como fármaco no es algo novedoso. Ya en el siglo XVII se realizaban transfusiones de sangre aunque no se hacían para paliar hemorragias o algún tipo de déficit sanguíneo sino para alterar los comportamientos humanos, los temperamentos (1). Al fin y al cabo, la transfusión de sangre se podría considerar al primera "terapia celular" de la historia. Durante los siglos XIX y XX se estudió en profundidad los trasplantes de órganos, siendo hoy en día un tratamiento complejo pero rutinario para tratar ciertas patologías. Sin embargo, la utilización de células independientes (no el órgano entero) ha avanzado más despacio.



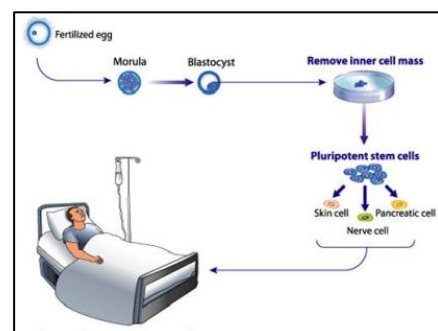
Fue quizás el Dr. Paul Niehans quién desarrolló lo que es el concepto de terapia celular moderna. En 1.931, un colega del Dr. Niehans le pidió ayuda en el manejo de un caso crítico. En la realización de una cirugía de la glándula tiroides, se dañó accidentalmente la paratiroides. El paciente empezó a sufrir convulsiones graves y su estado era crítico. Entonces el profesor Niehans ideó la posibilidad de obtener células a partir de la paratiroides de un embrión de ternero. Finalmente inyectó esta mezcla de células aisladas en el paciente, el cual se recuperó de la enfermedad (2).

Así pues podemos definir a la terapia celular como aquel proceso consistente en introducir células en un paciente para poder tratar una enfermedad. Aunque la definición es simple, las vías o rutas de administración, la forma de obtener y tratar las células, el acompañamiento de las mismas con soportes o matrices, el tipo de patología a tratar, etc... hace que este tipo de terapias sean muy versátiles, a la vez que muy complejas en su manejo.

En las últimas décadas ha habido un crecimiento exponencial en el conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos de las células, asociado a grandes avances de técnicas de ingeniería que nos ha permitido, por ejemplo, secuenciar genomas enteros en muy poco tiempo. Por desgracia, el conocimiento de la biología celular ha sido mucho menos fructífero. Entendiendo como biología celular el conocimiento del comportamiento de la célula en su entorno natural y fuera de él, en el laboratorio. Así pues, las terapias basadas en células avanzan poco a poco; incluso con cierto desdén por parte de los biólogos moleculares que afirman que estas técnicas son poco "científicas", debido a nuestro desconocimiento de los mecanismos exactos que regulan el comportamiento celular.

En estos momentos el abanico de células que potencialmente se pueden utilizar en la clínica es enorme. Aunque, quizá, las más conocidas son las células madre. Pero, ¿qué son las células madre?

La idea más básica e importante en este campo es conocer que existen, básicamente, dos tipos de células madre: las de origen embrionario y las de origen adulto. Las células madre embrionarias se obtienen a partir de un grupo de células que se denominan "masa interna", las cuales se hallan

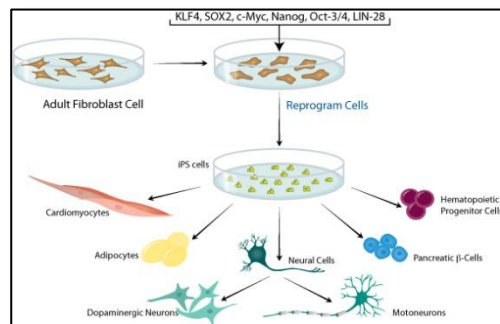


dentro del blastocisto. A partir de ahí se pueden cultivar in vitro células inmortales que potencialmente pueden diferenciarse y generar células “especializadas” de los tejidos que queremos reparar (3). Las implicaciones éticas en la generación de este tipo de células son obvias, ya que para obtener esas células se ha de destruir un blastocisto, que se origina a partir de un óvulo fecundado. Ciertas personas y religiones creen que un óvulo fecundado es per se un ser humano, lo que implicaría “destruir” a una persona para salvar la vida a otra (4).

Las células madre de origen adulto son aquellas que se obtienen de tejidos de individuos tras el nacimiento. Estas células no presentan las implicaciones éticas de las embrionarias, aunque su potencial de diferenciación es teóricamente menor y no son inmortales por lo que sólo las podemos crecer in vitro de forma limitada (5).

El premio Nobel de Medicina del año 2012, el Dr. Shinya Yamanaka, ideó un sistema para crear células con las propiedades de las células madre embrionarias pero partiendo de células de tejidos adultos; lo que aprovecharía las ventajas de las células embrionarias sin las implicaciones éticas comentadas. La simplicidad (relativa) de este sistema sorprendió a toda la comunidad científica y ha sido ingente el trabajo desarrollado desde su invención. A las células generadas según el protocolo del Dr. Yamanaka (y sus variables actuales) se les denomina iPS (del inglés “induced pluripotent stem cells”, células madre pluripotentes inducidas).

La idea se basa en introducir unos pocos genes en células obtenidas de tejidos adultos y “reprogramarlas genéticamente” de tal forma que se comporten como unas células madre embrionarias. Estas células iPS son inmortales y se pueden diferenciar a células de aquellos tejidos que se necesiten regenerar (6).

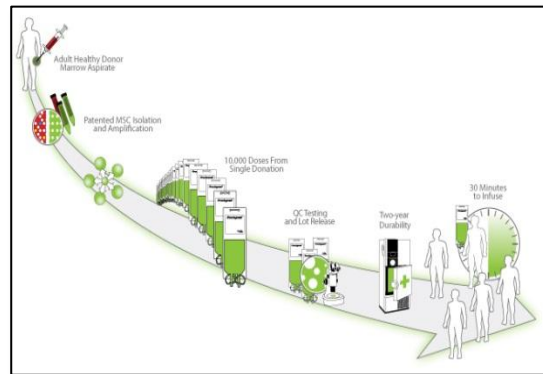


La Terapia Celular que más ampliamente se utiliza en medicina son las infusiones sanguíneas y después los llamados “trasplantes de médula ósea”. Estos trasplantes consisten en cambiar todo el sistema linfohematopoyético (las células de la sangre y el sistema inmune), de un donante a un paciente receptor. Esto se realiza gracias a que las células madre hematopoyéticas del individuo donador se transfieren al paciente receptor. La “relativa” facilidad para obtener

células madre hematopoyéticas del donante (obtenidas de su médula ósea –el interior de los huesos largos- o de la propia sangre, tras un tratamiento farmacológico) y ser inyectadas en vena ha hecho que sea una técnica ampliamente utilizada durante más de 50 años. Aun así, sabemos muy poco de “cómo” hacen estas células para volver a su “hogar”, a su nicho en la médula ósea, y regenerar todo el sistema linfohematopoyético en el receptor; pero lo hacen y estos trasplantes han salvado cientos de miles de vidas.

En general, para trasplantar células de un individuo a otro existe un grave impedimento: el sistema inmune. Todas las personas somos genéticamente diferentes, y estas diferencias las detecta el sistema inmune, eliminando las células que considera extrañas. Es por ello que en los trasplantes de órganos sólidos y los llamados trasplantes de médula ósea se busquen donantes “histocompatibles”.

Esto es, personas cuyos genes sean muy semejantes a los de la persona receptora de su órgano o de sus células. Sin embargo, en los últimos años hemos aprendido que cierto tipo de células pueden ser utilizadas sin que exista este rechazo inmunológico lo que ha supuesto un “boom” en la generación de empresas dedicadas a las terapias celulares, a partir de “donantes individuales” sin necesidad de comprobar su histocompatibilidad, lo que permite una “fabricación industrial” de miles de dosis de células.



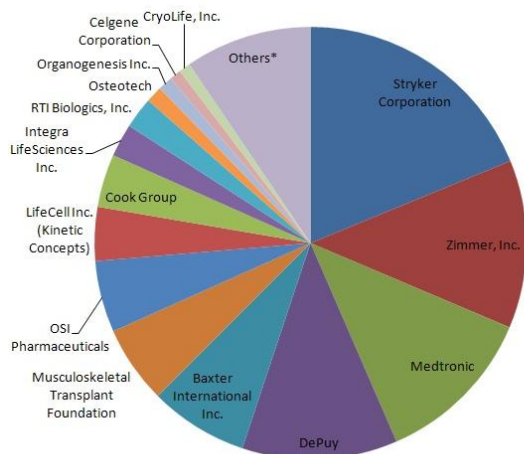
Estas células madre adultas son las denominadas células madre mesenquimales. Estas células reciben nombres diferentes en la bibliografía, como células madre estromales o MSC (del inglés “Mesenchymal Stem Cells” o “Mesenchymal Stromal Cells”). Estas células son células madre adultas que se pueden obtener de muchos tejidos diferentes, aunque lo habitual es la médula ósea, el tejido adiposo o el cordón umbilical. Las MSC son células multipotentes ya que son capaces de diferenciarse in vitro hacia células diferenciadas de distintos tejidos tales como osteocitos (células óseas), condrocitos (células del cartílago), adipocitos (células grasas), mioblastos (precursores de células musculosas), cardiomiocitos (células del corazón), neuronas y astrocitos (Células gliales) (6). Estas células, in vivo, también pueden diferenciarse a algunos de estos tejidos. Sin

Estas células madre adultas son las denominadas células madre mesenquimales. Estas células reciben nombres diferentes en la bibliografía, como células madre estromales o MSC (del inglés “Mesenchymal Stem Cells” o “Mesenchymal Stromal Cells”). Estas células son células madre adultas que se pueden obtener de muchos tejidos diferentes, aunque lo habitual es la médula ósea, el tejido adiposo o el cordón umbilical. Las MSC son células multipotentes ya que son capaces de diferenciarse in vitro hacia células diferenciadas de distintos tejidos tales como osteocitos (células óseas), condrocitos (células del cartílago), adipocitos (células grasas), mioblastos (precursores de células musculosas), cardiomiocitos (células del corazón), neuronas y astrocitos (Células gliales) (6). Estas células, in vivo, también pueden diferenciarse a algunos de estos tejidos. Sin

embargo, las mayores aplicaciones clínicas de estas células se centran en patologías donde se encuentra alterado el sistema inmune, ya que las MSC tienen propiedades inmunomoduladoras. Son precisamente estas propiedades de control del sistema inmune lo que hace que se puedan trasplantar MSC de cualquier donante a cualquier receptor sin que exista un rechazo inmune exacerbado (8,9).

La posibilidad de utilizar “donantes universales” de células MSC para cualquier paciente, en muchas patologías diferentes, ha abierto una vía de negocio en el campo de las terapias celulares con decenas de nuevas empresas cuyo producto son “células” para su aplicación en tratamientos de medicina regenerativa, terapia celular, etc... (10,11). En la actualidad, el sector de las terapias celulares está compuesto por pequeñas y medianas empresas de biotecnología, con sólo unas pocas farmacéuticas grandes que se encuentran en el sector, principalmente a través de asociaciones externas. Esto se debe a que el potencial a largo plazo de estas nuevas tecnologías es incierto, y sólo se aclarará cuando la seguridad, la eficacia regulatoria y ciertas consideraciones éticas se hayan consolidado completamente. Sin embargo, existen en la actualidad varios productos varios de terapia celular aprobados por diversas agencias reguladoras.

La medicina regenerativa reemplaza o regenera células humanas, tejidos u órganos, para restaurar o establecer la función normal por lo tanto, por definición, la medicina regenerativa es una oportunidad



para múltiples enfoques terapéuticos incluyendo dispositivos médicos, pequeñas moléculas, etc. Sin embargo, no hay duda que dentro de la medicina regenerativa el cambio de paradigma se basa en las terapias celulares. En la actualidad no hay un consenso con respecto a los logros obtenidos hasta la fecha ni a las expectativas de negocio.

Así, el espectro de las opiniones oscila entre cerca de la incapacidad total para ofrecer un producto comercial, a las estimaciones de ventas anuales en más de mil millones de dólares. El público en general piensa que se puede curar casi todo o casi nada, la prensa

suele ser sensacionalista en este ámbito, los políticos están confundidos y el "turismo de células madre" no regulado es una amenaza al negocio legítimo (12). La razón de este caos es una combinación de la falta de rigor científico en ciertos casos, en combinación con informes "interesados" de la industria, en uno u otro sentido. El gran éxito de algunos productos, como el billón de dólares al año de ventas de la proteína recombinante morfogenética ósea (rhBMP-2; INFUSE ®, Medtronic) son un ejemplo del potencial de la medicina regenerativa. Aunque en este caso no son terapias basadas en células si es un producto donde ha convergido la industria convencional farmacéutica y la biotecnología. En el caso de las terapias celulares per se, hasta el año 2010 se fabricaron 675.000 unidades terapéuticas con más de 320.000 pacientes tratados. Se estima que el valor actual del mercado de la terapia celular se encuentra en el orden de los 100-200 millones de dólares por año. Así pues, la lista de productos aprobados por las agencias reguladoras puede ser corta, pero ofrece la evidencia de los éxitos originados hasta la fecha.

Si todo este campo ya es de por sí complejo dados los diferente tipos celulares que se pueden aplicar, en diversos tratamientos, sumado a la utilización de materiales específicos (o scaffolds) y a múltiples biomoléculas; podemos sumar un grado más de complejidad a este tema, si pensamos en que estas células, antes de infundirlas al paciente, podemos modificarlas genéticamente....

Así entraríamos en la combinación de la terapia celular con la terapia génica. La terapia génica consiste la transferencia de material genético en un individuo con una finalidad terapéutica. Aunque la terapia génica se puede llevar a cabo de forma directa, realizando la transferencia de genes directamente en tejidos de pacientes, en ocasiones, estos cambios genéticos se realizan durante el cultivo in vitro de las células, realizando así al mismo tiempo una terapia celular y génica (13). Recientemente la Comisión Europea ha publicado la aprobación final para la primera terapia génica de Europa. Se trata de Glybera de la empresa uniQure y es una terapia génica directa dirigida a pacientes con deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa. Existen múltiples ensayos clínicos donde se están modificando células madre hematopoyéticas, por ejemplo, para tratar de curar enfermedades hematológicas (14).

Todas estas nuevas tecnologías abren un abanico de posibilidades terapéuticas que, en los próximos años, veremos cómo cambian la forma de tratar muchas enfermedades.... o no.

Potenciales temas de discusión

1. Ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de células madre, en las aplicaciones de terapia celular.
2. Implicaciones bioéticas de la utilización de las células madre, embrionarias y adultas.
3. Papel de los medios de comunicación en la terapia celular
4. Nuestras propias células, ¿pueden ser un fármaco comercializable?
5. ¿Funciona realmente la terapia celular?
6. Posibles usos compasivos de la terapia celular, ¿es legítimo?
7. Cambios en la medicina del futuro
8. Necesidad de información de la sociedad sobre las nuevas terapias celulares y génicas
9. La investigación en terapia celular... ¿es gasto o inversión? ¿Investigación pública, privada o ambas?
10. Opiniones de los pacientes... ¿nuevas esperanzas o sentirse "conejiillos de indias"?

Bibliografía

1. Rowlinson, Matthew. "On the First Medical Blood Transfusion Between Human Subjects, 1818." BRANCH: Britain, Representation and Nineteenth-Century History. Ed. Dino Franco Felluga. Extension of Romanticism and Victorianism on the Net. (<http://www.branchcollective.org/>).
2. American Cancer Society. Unproven methods of cancer management: Fresh cell therapy. CA Cancer J Clin. 1991; 41: 126-128. (<http://www.cancer.org/>)
3. http://www.youtube.com/watch?v=mUcE1Y_boQE
4. <http://www.bioeticaweb.com/content/view/4991/736/>
5. <http://www.cirm.ca.gov/our-progress/definiciones-de-c%C3%A9lulas-madre>

6. http://www.ipscell.com/%C2%BFque-son-las-celulas-madre/http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_madre_mese_nquimatos
7. <http://www.eurostemcell.org/es/factsheet/c%C3%A9lulas-madre-mesenquimales-las-otras-c%C3%A9lulas-madre-de-la-m%C3%A9dula-%C3%B3sea>
8. <http://medmol.es/revisiones/58/>
9. The global cell therapy industry continues to rise during the second and third quarters of 2012. Mason C, McCall MJ, Culme-Seymour EJ, Suthasan S, Edwards-Parton S, Bonfiglio GA, Reeve BC. Cell Stem Cell. 2012 Dec 7; 11(6):735-9.
10. Trends in the stem cell and regenerative medicine industry. Ilic D. Regen Med. 2012 Sep;7(5):645-8.
11. Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. Hyun I. Cell Stem Cell. 2013 May 2;12(5):505-7.
12. <http://www.setgyc.es/informaci%C3%B3n-de-inter%C3%A9s/introducci%C3%B3n-a-la-terapia-g%C3%A9nica-y-la-terapia-celular.aspx>
13. <http://www.ub.edu/legmh/capitols/isamat.pdf>
14. <http://www.asgct.org/>
15. <http://www.esgct.eu/>
16. <http://www.setgyc.es/>
17. <http://www.genetherapynet.com/>
18. <http://celltherapyblog.blogspot.com.es/>
19. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000405.jsp&mid=WC0b01ac058002958a
20. <http://www.isscr.org/home/publications/patient-handbook>