

# AUGUSTO SILVA

Director Asociado de Policy & Government Affairs de MSD

## "EN ESPAÑA HAY EXCELENTES INVESTIGADORES BÁSICOS QUE ESTÁN FORMANDO LAS BASES DE LA TERAPIA GÉNICA"

Augusto Silva es doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y actualmente ocupa el puesto de director asociado de Policy & Government Affairs en MSD. Hace unos meses participó en el 36 Symposium de AEFI hablando de terapias avanzadas y células madre, conceptos que se desarrollan en esta entrevista



### ¿Qué son terapias avanzadas y qué enfermedades tratan?

Por terapias avanzadas se conocen aquellos tratamientos terapéuticos que utilizan células vivas, normales o modificadas genéticamente, como medicamentos para tratar enfermedades o síndromes que no tienen una terapia definida o eficaz. La fuente de las células que se usan para tratar a estos pacientes puede provenir del mismo individuo (células autólogas) o de células derivadas de otras personas (células heterólogas). Si se utilizan células no modificadas genéticamente se habla de terapia celular, si se utilizan células a las que se ha modificado su genoma, para corregir defectos o mutaciones, se denomina terapia génica. La terapia génica también comprende el uso de agentes que pueden modificar el genoma de algunas de nuestras células sin necesidad de que estas sean trasplantadas o manipuladas fuera del cuerpo.

Algunos de los tratamientos de terapia celular van asociados al uso de biomateriales que permiten que las células se localicen en la zona

de la lesión del tejido. Cuando esto ocurre se habla de ingeniería tisular (células vivas asociadas a un biomaterial).

Estos tres tipos de tratamientos: terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular comprenden lo que se denominan terapias avanzadas.

### **¿Cuándo habrá en el mercado productos derivados de la investigación de células madre?**

Todos nuestros tejidos y órganos tienen un continuo proceso de renovación y de eliminación de células envejecidas por células más nuevas. Las células de todos los órganos y tejidos están en un continuo proceso de renovación. Si tenemos un daño o una lesión en un tejido, lo ideal sería utilizar las células que se encargan de regenerar el tejido, como células con capacidad reparadora y utilizarlas en este proceso. Esto lo hacen las células madre adultas tejido-específicas, pero su localización y expansión no siempre es fácil y, en la mayoría de los casos, desconocemos dónde encontrarlas.

Pero sí sabemos que hay unas células que sí tienen la capacidad de convertirse en cualquier órgano y tejido del cuerpo: son las células madre embrionarias. Estas células madre embrionarias (en inglés, *ESc* o *Embryo Stem Cells*) pueden ser fácilmente identificadas en los primeros pasos de la generación de un embrión y son, a partir de ellas, de las que se forman todos los órganos y tejidos de nuestro cuerpo. Estas *ESc* pueden cultivarse *in vitro* y pueden mantenerse en estado latente embrionario durante el tiempo que queramos. También las podemos congelar y almacenar en tanques de ultra-congelación durante muchos años.

Podríamos, en teoría, usar estas células *ESc* como fuente de células para crear cualquier tejido o cualquier tipo celular y poder así sustituir a la célula dañada, sin embargo, esto no es tan fácil. Primero la Ley de Investigación

Biomédica, 2007, regula el uso de las células *ESc* humanas para generar tejidos, pero, además, no tenemos ni datos ni herramientas suficientes para lograr que esta célula multipotente pueda derivarse hacia un tipo de tejido y no a otro.

Algunos de los tratamientos de terapia celular van asociados al uso de biomateriales que permiten que las células se localicen en la zona de la lesión del tejido. Cuando esto ocurre se habla de ingeniería tisular

Aunque el uso de estas células *ESc* está estrictamente prohibido en terapias con seres humanos, en el año 2005, el Dr. S. Yamanaka describió que muchos tipos de células adultas tejido-específicas podrían recuperar sus características de células multipotentes, muy similares a las células embrionarias, si les introducimos 4 genes. Cuando esto ocurría, por ejemplo en una célula de la piel, esta célula se convertía en una célula muy parecida a una célula embrionaria multipotente con capacidad de generar cualquier tipo de tejido. Estas células adultas modificadas genéticamente para crear células del tipo embrionario se definieron como células pluripotentes inducidas (*iPS*, *induced pluripotent stem cells*). Sin embargo, el uso experimental de-

mostró que estas células *iPS* podían provocar cáncer y, por lo tanto, pronto se descartó su uso como terapia alternativa. Hoy su uso sigue estando bajo una enorme investigación y hasta la fecha nunca estas células se han utilizado como terapia, aunque sí que se han abierto algunos ensayos clínicos para analizar su seguridad y eficacia para el tratamiento de algunas lesiones.

El uso de células pluripotentes, tanto de tipo embrionario (*ESc*) como inducidas (*iPS*), aún no ha sido descrito para el tratamiento de ninguna patología. ¿Cuándo podrá conseguirse este logro? Cuando tengamos datos sobre la seguridad de estas células y su eficacia, logrando que las células multipotentes deriven hacia el tejido que queremos regenerar y no a otro. Probablemente un largo camino, aunque la ciencia avanza implacable y nuevos experimentos pueden acelerar -o anular definitivamente- este desarrollo.

### **¿Cómo se trasladan los avances científicos al paciente?**

Decíamos antes, que además de las células madre embrionarias, nuestros tejidos tienen métodos de regeneración propios a través de células madre adultas tejido/órgano específicas. Algunas de estas células, como las denominadas células mesenquimales (*MSQ*), presentes en la médula ósea o en nuestro tejido graso, tienen un amplio espectro para poder convertirlas en muchos tipos de células de distintos tejidos. Así, una célula *MSQ* puede crecer en el laboratorio y luego convertirla en células de músculo, en un tendón, en una célula del corazón e incluso en una neurona (casi nos recuerda a la capacidad multipotente de las células embrionarias). Las células *MSQ* son células que no producen tumores y son completamente seguras para el paciente. En la actualidad las *MSQ* están siendo usadas en multitud de tratamientos para reparar tejidos dañados incluyendo daños osteo-articulares, reparación de heridas

y fístulas de mal pronóstico y, en algunos casos, en ensayos clínicos para el tratamiento de algunas patologías neurodegenerativas como la esclerosis múltiple.

España es un país pionero en el uso de estas terapias, como lo demuestra el hecho de su uso y aprobación para el tratamiento de algunas patologías autoinmunes, de patologías oculares (regeneración corneal), o de tratamientos osteo-articulares asociando en muchas ocasiones estas células a biomateriales que permiten una mejor estabilización y localización de las células MSQ en la zona de lesión por mayores periodos de tiempo.

España es un país pionero en el uso de estas terapias, como lo demuestra el hecho de su uso y aprobación para el tratamiento de algunas patologías autoinmunes, de patologías oculares (regeneración corneal), o de tratamientos osteo-articulares

### **¿Cuáles son los principales escollos con los que se encuentra el investigador además de la falta de financiación?**

La financiación es un tema clave, no solo porque permite tener fondos para poner en marcha ideas y líneas de trabajo, sino porque ade-

más permite crear equipos sólidos y funcionales de trabajo. Hoy se necesitan buenos equipos de trabajo que además estén conectados con otros equipos creando una red de apoyo sólida y perdurable.

También es necesario apoyo para que una vez hecho el descubrimiento, este pueda ser trasladado a los pacientes. Un proceso clave, donde intervienen muchos factores y donde los investigadores deben competir para demostrar la valía de sus líneas de trabajo.

### **Comparándonos con otros países de nuestro entorno ¿qué lugar ocupa actualmente España en investigación de terapias avanzadas?**

En el área de la terapia celular y la ingeniería tisular, España tiene empresas dedicadas a obtener, expandir y almacenar las células madre adultas derivadas de personas sanas y de pacientes para su uso en terceros. Además, esta tecnología está siendo desarrollada en varias comunidades autónomas y con un amplio panel de centros sanitarios involucrados. También en España se han desarrollado muchos de los primeros ensayos clínicos utilizando estas células como medicamentos, lo que ha tenido una enorme importancia a la hora de aprender a utilizar y perfeccionar el uso de estas nuevas terapias.

Pero además contamos con unos excelentes investigadores básicos que están permitiendo poner las bases de la terapia génica, modificando genes mutados e implicados en algunas enfermedades y cuyo cambio puede permitir un nuevo concepto de tratamiento de algunas enfermedades sin tratamiento previo.

Las líneas de investigación realizadas en España en terapias avanzadas no solo son de alta innovación, sino que además están perpetuadas en el tiempo y sostenidas desde hace ya varios años, lo que le da a nuestro país una posición privilegiada a la hora de entender y aplicar estas nuevas terapias.

### **¿Qué papel juegan las nuevas tecnologías de información y comunicación como Internet o redes sociales en la investigación sanitaria?**

La información es clave en la investigación. Hoy no se concibe investigación sin una potente red de comunicación. Desde el acceso a artículos científicos hasta la difusión de resultados, estas líneas de comunicación deben estar siempre abiertas.

Sin embargo, hay que ser cautos en su uso y, sobre todo, muy prudentes en no crear falsas expectativas a los ciudadanos. Es esencial que la información científica sea contrastada mediante un adecuado método científico y verificada por otros grupos de investigación, como primer paso para su correcta difusión. Esto debe ser así para cualquier área de la ciencia y también en las terapias avanzadas.

Las publicaciones científicas, el desarrollo de ensayos clínicos y su posterior análisis, y la correcta difusión a través de medios especializados deben preceder a cualquier mensaje sobre su uso. Difundir noticias no contrastadas científicamente puede tener una repercusión muy negativa, no solo en nuestros pacientes, sino en el futuro desarrollo del área.

### **A lo largo de su trayectoria profesional, cuál destacaría como el hito más importante en investigación del que ha sido testigo y por qué**

En los años 70 vi el enorme avance que dieron la técnicas de biología molecular y el manejo de los ácidos nucleicos (DNA y RNA); en los años 80, el desarrollo de los anticuerpos monoclonales como herramientas; en los años 90, las primeras aplicaciones de estos avances para el tratamiento de enfermedades como las patologías inflamatorias y el cáncer; y desde principios de siglo XXI, el estudio del genoma humano, el avance en las tecnologías de la información, la secuenciación masiva y las terapias basadas en el sistema inmune. 