

Avanza la terapia celular española en DMAE atrófica

Un proyecto de centros catalanes de vanguardia acerca el tratamiento con células pluripotentes a la investigación clínica.

BARCELONA **ANTONI MIXOY**
dmredaccion@diariomedico.com

Las incipientes aplicaciones de la terapia celular progresan en patologías con escasas, o nulas, posibilidades terapéuticas. Una de ellas es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su forma atrófica, o seca, la principal causa de ceguera en mayores de 50 años. Esta enfermedad degenerativa retiniana tiene una elevada prevalencia que va en aumento: en España, afecta a casi el 6 por ciento de los mayores de 75 años, y en total unas 600.000 personas. Para ellas, tras los repetidos fracasos del abordaje farmacológico –eficaz, en cambio, en la DMAE exudativa, o húmeda–, las esperanzas están puestas en las terapias innovadoras.

La rápida evolución de la terapia génica hace prever un papel relevante en la prevención, pero, una vez instaurada la atrofia, sólo queda sustituir la retina muerta por nueva retina. Ahí entra en juego la terapia celular, una vía de investigación en la que confían centros punteros catalanes. Desde 2014, la Barcelona Macula Foundation (BMF), el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), el Banco de Sangre y Tejidos (BST) de Cataluña y el centro tecnológico Leitat forman un consorcio estable de investigación –pero sin estructura formal– en terapia celular para enfermedades retinianas.

No obstante, dado que el proyecto está en fase preclínica, por el momento sólo intervienen los dos primeros. “En todo caso, disponemos de las personas y los instrumentos para llevarlo de fase I a fase IV: el CMRB, para fabricar las células con la calidad necesaria para implantarlas; la BMF, para hacerlo en modelos animales o en humanos; el BST, para hacer posible el ensayo clínico en pacientes, y Leitat, que nos ayudará a escalar el proyecto”, explica Jordi Monés, director del Instituto de la Mácula y de BMF.

El proyecto, que cuenta también con el apoyo de la Fundación “la

Caixa”, contempla la generación de células madre pluripotentes inducidas (iPS) para transformarlas en células del epitelio pigmentario retinal y fotorreceptores, con el objetivo de aplicarlas en modelos animales y en humanos para reemplazar las células perdidas en las retinas deterioradas. Ahora está en vías de certificar la seguridad de las iPS en modelo de atrofia en cerdos de laboratorio.

MODELO DE ATROFIA GEOGRÁFICA

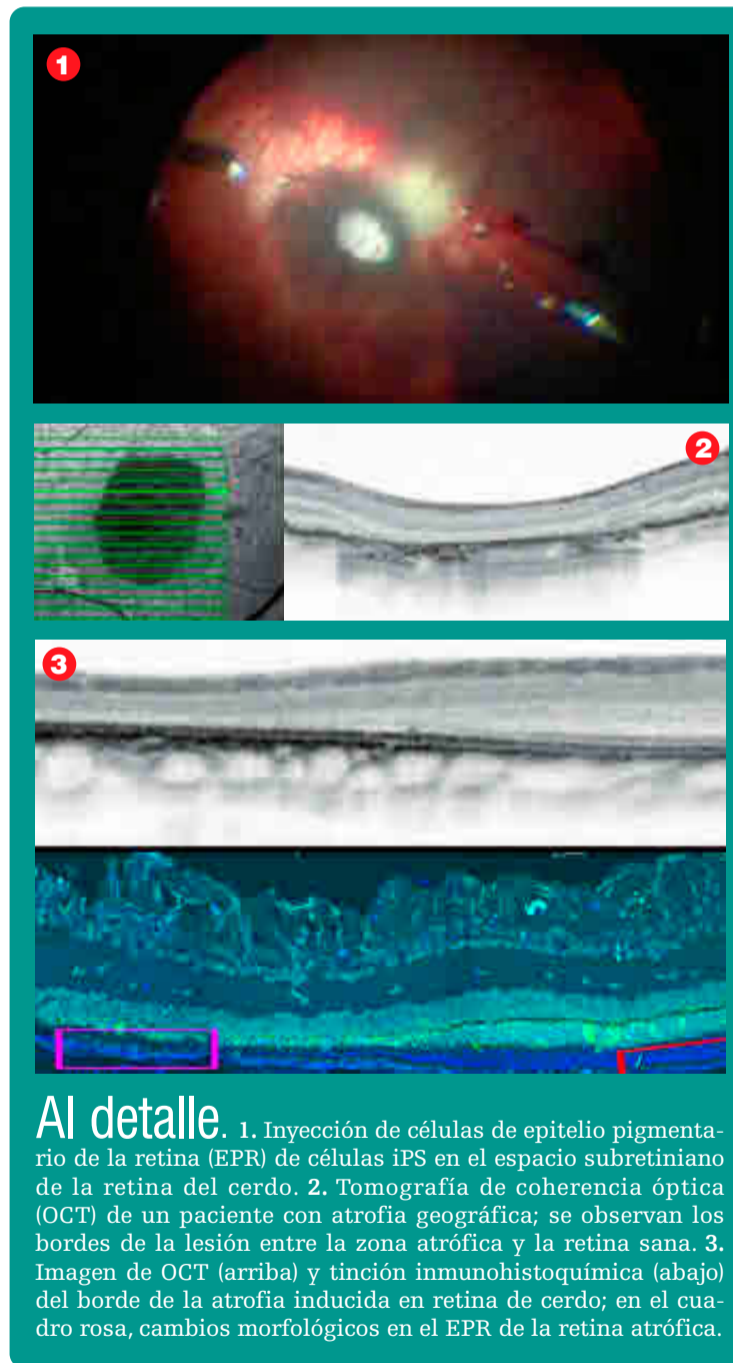
La validación de los modelos animales ha puesto de manifiesto la extrema complejidad de la investigación. Aparte de las dificultades en la fabricación de células sin mutaciones, modificaciones oncogénicas y toxicidad, “está el rechazo inmunológico, que existe a pesar de que en el ojo hay un cierto privilegio inmunológico. Pero sobre todo hay que tener presente que el tejido retiniano es inteligente, con muchos tipos celulares que hacen sinapsis entre ellos. No es como poner células de hueso o de cartilago. En este caso, aparte de anidar, las nuevas células deben hacer sinapsis inteligentes”, subraya Monés.

La transformación de iPS en células del epitelio de la retina “la tenemos bastante bien resuelta”, señala Anna Veiga, directora del Banco de Líneas Celulares del CMRB. “Disponemos de protocolos estandarizados sobre cómo hacerlo y, de hecho, conseguimos tapices de células epiteliales muy puras para implantar. Otra cosa son los fotorreceptores”. Por el momento no han logrado que las iPS hagan esa conversión crucial, pues los fotorreceptores son las células inteligentes que detectan la luz y la transforman en impulso eléctrico, mientras que las células de epitelio, aunque muy sofisticadas, no dejan de ser de soporte.

La apuesta por las iPS en detrimento de las células madre embrionarias también está clara. “La ventaja principal de las iPS es que las podemos generar a partir de células de la retina de cualquier paciente o procedentes de bioban-



Anna Veiga, directora del Banco de Líneas Celulares del CMRB; Ángel Raya, director del CMRB, y Jordi Monés, director del BMF.



Al detalle. 1. Inyección de células de epitelio pigmentario de la retina (EPR) de células iPS en el espacio subretiniano de la retina del cerdo. 2. Tomografía de coherencia óptica (OCT) de un paciente con atrofia geográfica; se observan los bordes de la lesión entre la zona atrófica y la retina sana. 3. Imagen de OCT (arriba) y tinción inmunohistoquímica (abajo) del borde de la atrofia inducida en retina de cerdo; en el cuadro rosa, cambios morfológicos en el EPR de la retina atrófica.

cos”, explica Ángel Raya, profesor de investigación Icrea y director del CMRB. “Sin embargo, la ventaja de las embrionarias sobre las iPS –dejando a un lado consideraciones éticas– es que están menos modificadas: al extraerse de los embriones ya son pluripotentes, mientras que las iPS ad-

quieran esa condición tras modificaciones extensivas, con el riesgo de generar mutaciones”.

El proyecto ha superado la fase de seguridad en animales pequeños (roedores) sin que la tecnología acarree ninguna toxicidad –“e incluso mejorando la visión”, y encara el paso previo antes de en-

sayarla en humanos, en cerdos, “muy equiparable tanto en términos de seguridad como de técnica quirúrgica”, detalla Raya.

EFICACIA ANATÓMICA, FUNCIONAL

En cuanto a la eficacia, Monés remarca que si las células implantadas anidan –“algo que en ocasiones conseguimos y en otras no”– supone una prueba de eficacia anatómica. En el modelo de atrofia geográfica, se ha mostrado que las nuevas células anidan en la frontera entre las zonas muerta y viva de la retina, y a partir de ahí crecen tapizando la zona enferma. “Probablemente, demostraremos la eficacia funcional en modelos animales, en los que el deterioro retiniano ha llegado a la ceguera”.

Estas etapas ya han sido superadas por grupos internacionales que han llegado a los ensayos en fase I, pero también buscando indicios de eficacia que justifiquen un fase II. Los resultados más prometedores se han obtenido en un ensayo japonés, con iPS, pero también hay estudios en marcha con células embrionarias en Estados Unidos, Reino Unido e Israel. En total, Veiga calcula que “entre 20 y 30 pacientes” han sido reclutados. Los investigadores insisten en ir paso a paso. El reverso fue el caso sonado de un ensayo estadounidense con células mesenquimales de la grasa que acabó en ceguera de dos mujeres asiáticas. “No por las células, que en principio no generaron daño, sino porque no hay intervenciones inocuas”.

En 2014, los investigadores del proyecto catalán se dieron un plazo de seis años para estar probando eficacia en pacientes. “El objetivo es lograr la autorización para iniciar un fase I en unos dos años”, afirma Raya. El tiempo apremia. Lampalizumab, el único compuesto que, en fase II, había demostrado eficacia en DMAE seca, no ha superado la fase III. “En el campo farmacológico –sentencia Monés– hemos vuelto a la casilla de salida”.