

4 A fons_ **Del laboratorio al mercado**

El ejemplo de ITRT y las “Células Madre Adultas”

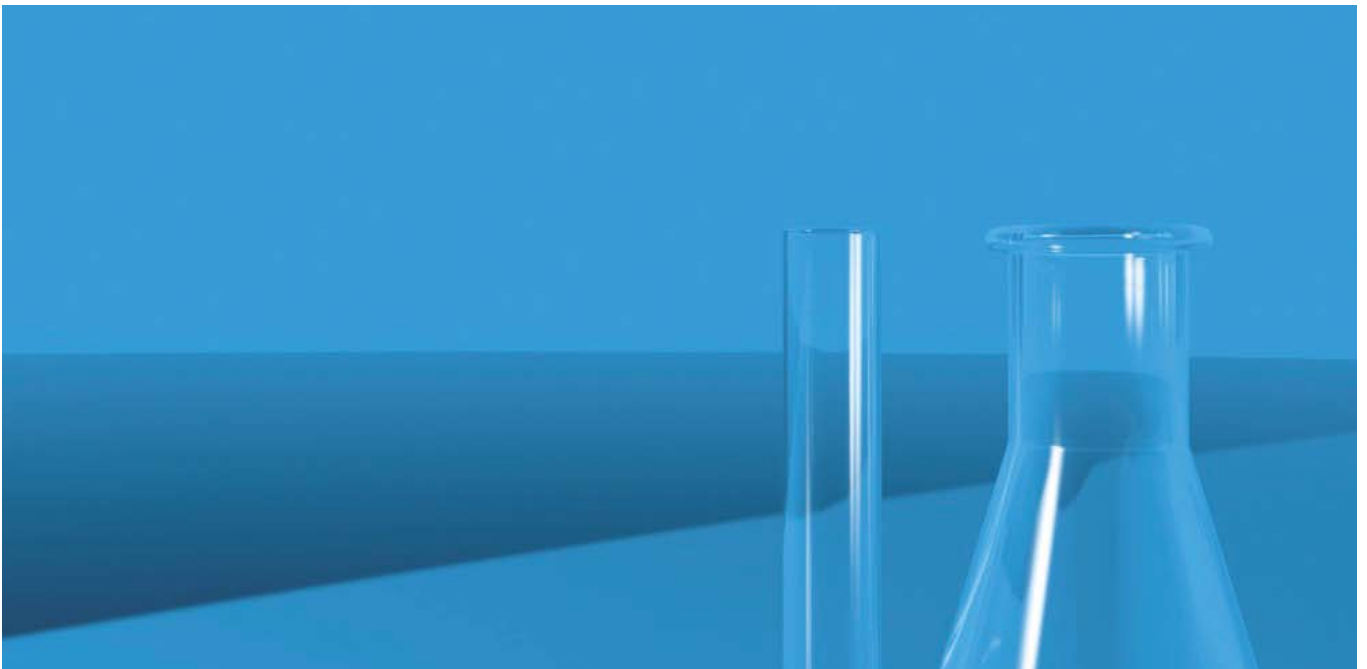
Dr. Lluís Orozco

Dirección Científica ITRT

Dr. Robert Soler

Dirección Médica ITRT

Institut de Teràpia Regenerativa Tissular de Centro Médico Teknon



“La fase clínica es la más importante para asegurar que el conocimiento realmente funciona, y tiene una aplicación práctica en humanos”

Es frecuente observar en los últimos tiempos cómo salen a la luz pública nuevos descubrimientos sobre terapias o productos farmacéuticos, para su aplicación en enfermedades, que, o bien no tienen solución, o que ésta no es suficientemente efectiva, pero que se encuentran en fases “tempranas” de su desarrollo. Es evidente que el interés social que pueden tener estos descubrimientos y, por qué no, el interés económico de quien los promueve, hacen que en algunos casos el proceso de comunicación se precipite y puedan llegar a generarse expectativas que después no podrán verse satisfechas. Por el contrario, retrasar innecesariamente o incluso impedir el lanzamiento de una innovación contrastada, que pueda aportar beneficios sociales y económicos, es poco rentable para quien la

promueve y puede impedir que la sociedad se beneficie de ella. Por eso es crítico que el proceso de transferencia, desde el conocimiento hasta la aplicación práctica de dichos conocimientos, para mejorar las expectativas y la calidad de vida de los pacientes, sea abordado con rigor a la par que con eficiencia. ITRT (Institut de Teràpia Regenerativa Tissular) tiene una contrastada experiencia en el desarrollo de la fase clínica, para la aplicación de injertos basados en CMA (Células Madre Adultas), para la regeneración de tejidos en el aparato locomotor. La fase clínica es, sin duda, la más importante para asegurar que el conocimiento realmente funciona, y tiene una aplicación práctica en humanos.

Las Células Madre Adultas (CMA)
Las “células madre” son capaces de multiplicarse

indefinidamente y diferenciarse hacia distintos linajes celulares, que forman distintos tipos de tejidos dependiendo de las señales biológicas que reciben. Células con estas características, propias del embrión, se encuentran en la sangre del cordón umbilical y en todos los tejidos del cuerpo humano adulto, incluidos el corazón y el cerebro, por esto suelen llamarse “*células madre adultas*”⁽¹⁾. No se agotan nunca, cuando inician el proceso de división se autogenera una nueva célula que conserva la característica primitiva de “*madre*” y permanece “*aletargada*” hasta recibir un nuevo estímulo que la induzca a multiplicarse y dar lugar a linajes celulares orientados a regenerar tejidos quizás distintos al anterior.

Es muy atractiva la posibilidad de “recolectar” estas células a partir del fácil aspirado de médula ósea de la pelvis, seleccionadas, cultivarlas y obtener un producto rico en células progenitoras que pueda aplicarse con intención terapéutica al mismo paciente que hizo la donación celular.

Ya se están desarrollando ensayos clínicos con estos productos celulares, y es razonable pensar que quizás no convenga informar sobre ellos hasta disponer de resultados positivos incontrovertibles, ya que podrían promoverse falsas esperanzas a enfermos que finalmente quizás seguirán siendo incurables⁽²⁾. Generar excesivas expectativas preocupa especialmente cuando se habla de las posibilidades terapéuticas de las “*células madre*”, pero inevitablemente se generan muchas más expectativas cuando se anuncian multimillonarias inversiones en I+D y se construyen edificios de diseño singular destinados a la investigación en este campo. Como las fabulosas inversiones se justifican asegurando que las “*células madre*” remediarán paradigmáticas enfermedades incurables, se genera una esperanza en los enfermos y su entorno proporcional a la multimillonaria inversión realizada.

Pero tampoco parece tan negativo suscitar esperanzas, sobre todo si son fundadas. Por esto, entendemos que es procedente que comuniquemos los estudios que estamos realizando, los logros que conseguimos y los fracasos si los hay, siempre y cuando la explicación sea mesurada y se ciña a la realidad⁽³⁾.

Dicho esto, nos permitimos avanzar que los resultados que estamos obteniendo hasta el mo-

mento son prometedores, tanto en lo referente a viabilidad y seguridad del uso de las “*células madre adultas*” como a la manifestación de su potencial terapéutico.

Organización del proceso: el marco escénico, actores y guión de los ensayos clínicos

El éxito del paso de un conocimiento científico a la comercialización de un tratamiento depende de que el complejo proceso organizativo se desarrolle de una forma adecuada.

No basta con la pericia y entusiasmo de los investigadores o con cumplir los trámites habituales que marca la legislación de los ensayos clínicos. Sólo se autoriza el salto a la aplicación de “*células madre adultas*” en clínica humana, si son satisfactorios los datos de la experimentación preliminar “*In Vitro*” y en modelo animal y se dispone de biotecnología adecuada a la producción celular humana. La complejidad administrativa aumentó desde el año 2004, cuando la ley equiparó los productos celulares procesados con los fármacos. Los laboratorios autorizados para la producción celular humana deben cumplir estrictos requisitos que impone la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* sobre *Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT)* y normas *Good Manufacturing Practices (GMP)*. La AEMPS supervisa, controla y aprueba cada una de las fases de las que se compone el ensayo clínico.

Conforme se finalizan los ensayos clínicos, la forma de aplicación, bajo la autorización de la AEMPS, se realiza de forma personalizada hasta un número determinado de pacientes. Si los resultados acompañan, dicha comercialización no dependerá de la AEMPS sino que pasará a ser un fármaco biológico.

El proceso de comercialización es, por tanto, un tratamiento personalizado, paciente a paciente, según cada protocolo de aplicación (pseudartrosis, osteonecrosis, artrosis lumbar, artrosis de rodilla, etc.).

Para entender la complejidad del proceso, basta con tener en cuenta la cantidad de “actores” obligados que participan en todo ensayo clínico: el **Promotor**, el **Patrocinador**, la **Gestora de la Investigación**, el **Investigador Principal** y

“La complejidad administrativa aumentó desde el año 2004, cuando la ley equiparó los productos celulares procesados con los fármacos”

1. Términos más apropiados son: “stem cells” o “células troncales”.

2. Artículo 101 del código deontológico: “El médico no tiene que fomentar engañosas esperanzas de curación ni tampoco promoverá falsas necesidades relacionadas con la salud...”

3. Artículo 102 del código deontológico: “El médico podrá comunicar a la prensa y otros medios de difusión, no dirigidos por médicos, información sobre sus actividades profesionales, siempre que esta sea verídica, mesurada, discreta, prudente y comprensible”.

“La puesta en marcha del ensayo también ha de ser autorizado por la citada AEMPS⁽⁴⁾, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad pero que se rige por dictados de la European Medicines Agency”

“Las claves para que estos procesos hayan podido ser abordados de forma eficiente, tanto desde la perspectiva del coste como del tiempo, son, en primer lugar, la capacidad para generar complicidades y contar con el apoyo de todas las organizaciones que han intervenido; en segundo lugar, el conocimiento específico de ITRT relativo a la gestión de proyectos complejos”

los **Co-Investigadores**, las **CRO (Clinical Research Organization)**, el **Monitor**, el **Comité de Ética de la Investigación Clínica** y el **Centro Hospitalario**, sede del ensayo. En el caso de que el estudio trate de medicamentos formulados con células madre, la puesta en marcha del ensayo, el “estreno de la obra”, también ha de ser autorizado por la citada AEMPS⁽⁴⁾, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad pero que se rige por dictados de la *European Medicines Agency (EMA)*. Previamente, el Promotor debe solicitar que se otorgue al producto celular la clasificación de Producto en Investigación (**PEI**)⁽⁵⁾. Este es un procedimiento que puede prolongarse durante bastantes meses y, desde luego, al final, la autorización puede ser denegada.

El guión lo marca el “Protocolo” y las evaluaciones deben registrarse en el “Cuaderno de Recogida de Datos” de cada paciente en el que son especialmente importantes las “Hojas de registro de Acontecimientos Adversos” ya que la evaluación de la seguridad es prioritaria frente a la evaluación de la eficacia.

Nuestra experiencia y resultados

Nuestro grupo de trabajo -ITRT de Centro Médico Teknon- en colaboración con entidades públicas y privadas⁽⁶⁾, ha iniciado estudios en el 2003 orientados a la regeneración ósea en casos de atrofia maxilar y fracturas refractarias a la consolidación (pseudoartrosis atrófica). El año 2005 lo dedicamos casi íntegramente a trámites de solicitud del PEI y posteriormente continuamos con los estudios de pseudoartrosis que a día de hoy ya han finalizado. Dado que no se registraron efectos adversos y los resultados fueron satisfactorios, la AEMPS nos sigue autorizando regularmente a seguir con este tipo de tratamientos bajo la fórmula administrativa de “tratamientos de uso compasivo”. La eficacia terapéutica de los 23 casos de “pseudoartrosis atrófica refractaria” que hemos tratado, se sitúa alrededor del 80%.

En el 2007 iniciamos el ensayo para evaluar eficacia en “osteonecrosis de la cabeza de fémur” y, recientemente, comenzamos otro ensayo sobre “regeneración del disco intervertebral lumbar” que está incluido dentro del “Plan de Terapias Avanzadas” promovido por el Ministerio de Sanidad. También impulsamos estudios preclínicos en modelo animal ovino y equino con objetivos de tratamiento de la artrosis.

La función que esperamos ejerzan las “células madre” es la revitalización de un foco atrófico. En ningún caso, se plantean objetivos como la regeneración de una extremidad completa a modo de la cola cortada de la lagartija, imagen que abunda en los documentales sobre “*células madre*” y que pensamos da una visión distorsionada de las auténticas posibilidades terapéuticas de la terapia celular. Los términos que hemos venido empleando “ensayo” o “estudio” definen que los procesos a que se refieren están en vías de demostrar su beneficio, y que éste no puede asegurarse hasta que se hayan completado las sucesivas fases que impone el método científico. Sin embargo, ahora ya sabemos que podemos “recolectar”, “identificar”, “amplificar” y “aplicar” células madre autólogas con capacidad progenitora. El procedimiento hasta hoy se ha mostrado seguro, y, en la mayoría de casos tratados, se ha constatado una eficacia terapéutica, y que alienta a proseguir la investigación y abrir nuevos brazos de la misma. La reconocida versatilidad de las “células madre adultas” permite plantear su aplicación con intención regenerativa a tejidos distintos al hueso, como el músculo, tendón, cartílago o vasos sanguíneos. Estudios al respecto ya están o se pondrán pronto en marcha y conviene que todos los sectores vinculados a la innovación y el desarrollo, no sólo los del sector biosanitario, se mantengan atentos a los avances que se produzcan, porque, próximamente, todos esos sectores se verán implicados en el fenómeno socio-económico-sanitario que supondrá la comercialización de las “*células madre*”.

Las claves para que estos procesos hayan podido ser abordados de forma eficiente, tanto desde la perspectiva del coste como del tiempo, son, en primer lugar, la capacidad para generar complicidades y contar con el apoyo de todas las organizaciones que han intervenido a la largo de estos últimos años en ellos; en segundo lugar, el conocimiento específico de ITRT relativo a la gestión de proyectos complejos para transferir los conocimientos y convertirlos en terapias prácticas con un modelo de negocio claro, basado en la creación de unidades de recolección, identificación, amplificación y aplicación de estas terapias. Y, por último, y más recientemente, el apoyo económico financiero de algunos organismos públicos y privados que, poco a poco, van entendiendo que tan importante para la I+D es generar nuevos conocimientos como transfor-

4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero

5. En terminología norteamericana IMPD (Investigational Medical Products and Devices)

6. (BST) Banc de Sang i Teixits (Servei Català de Salut), (IBGM) Instituto de Biología Genética y Molecular de la Universidad de Valladolid-CSIC, EGARSAT, Aastrom Biosciencias Inc. (Michigan-USA), Fundación Teknon, Fundación ME Müller-España, Hospital General de l'Hospitalet, Hospital de Barcelona-SCIAS, Hospital Clínico Veterinario (Universidad Autónoma de Barcelona).

marlos de forma eficiente para poder aplicarlos en la práctica. En este punto, y para acabar, es relevante destacar que para muchos centros sanitarios, el apoyo a estos procesos de trans-

formación del conocimiento en nuevas terapias o fármacos aplicables puede ser una gran oportunidad para mejorar sus resultados y la motivación de sus equipos. |

A fons

Del laboratori al mercat

Ja s'estan desenvolupant a tot el món assaigs clínics amb aquests productes cel·lulars i convé que els sectors vinculats a la innovació i al desenvolupament es mantinguin atents als avenços que es produeixen. L'èxit del pas d'un coneixement científic a la comercialització d'un tractament depèn que el complex procés organitzatiu es desenvolupi d'una forma adequada. No n'hi ha prou amb la perícia i l'entusiasme dels investigadors o amb complir els tràmits habituals que marca la legislació dels assaigs clínics.

Les "cèl·lules mare" són capaces de multiplicar-se indefinidament i, depenent dels senyals biològics que reben, diferenciar-se cap a diferents llinatges cel·lulars que formen diferents tipus de teixits.

Aquest article descriu els complexos requisits que exigeix la teràpia cel·lular i anuncia els primers resultats del grup investigador dels autors. |

Bibliografia

- Gomez Barrena-E, Orozco-L, Munuera-L.** *Agentes locales en la consolidación ósea: perspectivas de futuro.* Rev Ortop Traumatol. 2006; 50 Supl.1:22-9.
- Jorgensen-Ch, Gordeladze-J, Noel-D.** *Tissue engineering through autologous mesenchymal stem cells.* Current Opinion in Biotechnology 2004, 15:406-410
- Orozco-L.** *Terapies Avançades.* Revista de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia. Vol.VIII (2),2008.
- Salgado - AJ, Coutinho-OP, Reis- Ri L.** *Bone Tissue Engineering: State of the Art and Future Trends.* Macromol. Biosci. 2004, 4, 743-765

SISTEMA
HumanSoft
SANITAT

GESTIÓ INTEGRAL
DE PLANTILLES
COMPLEXES

Solució especialitzada per optimitzar la gestió dels Recursos Humans en Hospitals i en totes aquelles empreses o centres on la activitat no pot ser ajornada.

Pressupost, dotacions i base organitzativa

Torns, horaris, rotacions i guàrdies

Plannings i calendaris

Incidències del personal i control de presència

Traspàs automàtic de variables a nòmina

Dades estadístiques i informació on-line, sense errors

Tecnologia compacta i modular, amb funcionalitats web

Per a més informació:
www.pujadatec.com

Mallorca 245 planta 7
08008 Barcelona
tel 935 362 650
info@pujadatec.com

PUJADATEC