

# Transferencia



NÚMERO 1 | ABRIL DE 2013

## Entrevista a Juan Bueren

El grupo del Prof. Bueren coordina el proyecto EUROFANCOLEN que tiene por objeto el desarrollo del primer ensayo clínico de terapia génica de pacientes con anemia de Fanconi con vectores lentivirales. El proyecto ha recibido la financiación del 7º Programa Marco de la Unión Europea.

### Fundación Botín: ¿Qué es la anemia de Fanconi?

Juan Bueren: Es una enfermedad genética infrecuente; la prevalencia a nivel mundial es de 1-5 por millón de habitantes. En el Registro de la Red Española de Investigación en Anemia de Fanconi muestra que en España hay del orden de 150 enfermos. Mutaciones en alguno de los genes de la anemia de Fanconi provocan una caída en el número de células de la sangre provocando lo que se llama una anemia aplásica. Esto puede producir hemorragias, infecciones y astenia, que generalmente se manifiestan en la primera década de vida del paciente.

La anemia de Fanconi también implica un mayor riesgo de formación de tumores hematológicos como leucemias o tumores sólidos como el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Asimismo, en aproximadamente el 70% de los pacientes se ponen de manifiesto también anomalías congénitas, fundamentalmente relacionadas con el desarrollo de los brazos y manos, riñón o corazón.

### FB: ¿Qué tratamiento existe actualmente y qué limitaciones tienen?

JB: Actualmente el trasplante de células hematopoyéticas; médula ósea, sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical de un donante compatible, es el tratamiento ideal para este tipo de pacientes. El éxito del trasplante hematopoético de estos pacientes ha mejorado notablemente en estos últimos años, si bien los trasplantes a partir de donantes no emparentados son siempre más complicados.

Para los pacientes que no tienen un donante histocompatible estamos desarrollando una terapia génica basada en el autotransplante de células madre hematopoyéticas una vez que estas células han sido corregidas del defecto genético.

**FB: ¿Qué lleva a un centro de investigación en energía, medio ambiente y tecnología, el CIEMAT, a adentrarse en el desarrollo de una terapia en salud humana?**

JB: La dirección del Centro comprendió ya hace unos años que la biotecnología juega un papel extraordinariamente relevante en el campo de la tecnología, y de ahí la relevancia que ha dado a los nuevos desarrollos biotecnológicos. El centro además ha tenido siempre una vocación muy traslacional y de transferencia de resultados, aspecto éste que es también vocación de nuestro equipo investigador.

**FB: ¿Cómo describiría la terapia que están desarrollando?**

JB: La terapia consiste en extraer células madre de la médula ósea del paciente mediante su movilización a la sangre periférica con nuevos fármacos desarrollados por las empresas biotecnológicas. Una vez extraídas y purificadas, las células madre hematopoyéticas se exponen a vectores virales que transfieren la versión correcta del gen defectivo en el paciente, gen FANCA en nuestro ensayo clínico, que es responsable de la enfermedad del 80% de los casos que se dan en España. Una vez transducidas las células con el gen de Fanconi “sano”, estas células se infundirán de nuevo en el paciente. De esta forma conseguimos evitar el problema del rechazo de la donación de las células procedentes de un donante.

**FB: ¿De dónde surge el proyecto EUROFANCOLEN?**

JB: Nuestra experiencia en el conocimiento de las células madre de la sangre parte de la investigación de los efectos de la radiación con los seres vivos; en particular con las células madre de la médula ósea. De hecho, es de este campo de donde provienen los primeros hallazgos en el conocimiento de la biología de las células madre, y de su aplicación clínica para el trasplante de pacientes con leucemia (de ahí la concesión del premio Nobel de medicina al Dr. Donald Thomas).

**FB: ¿Qué resultados previos al proyecto EUROFANCOLEN han obtenido?**

JB: Como consecuencia de un trabajo de más de diez años, obtuvimos resultados que demostraron la seguridad y la eficacia terapéutica de un vector lentiviral desarrollado en nuestro laboratorio, utilizando para ello un modelo de ratón con anemia de Fanconi. Pudimos demostrar que era posible resolver el problema hematológico sin producir toxicidad ni mutagénesis insercional. Además demostramos *in vitro* que también era factible corregir con este vector el defecto génico en células de la médula ósea de los pacientes.

**FB: ¿Qué objetivos tiene el proyecto EUROFANCOLEN?**

JB: Se propone realizar un ensayo clínico de fase I/II para evaluar la seguridad y primeras evidencias de eficacia terapéutica de la terapia génica propuesta. Será un ensayo multicéntrico en el que participan 11 centros de un total de 4 países europeos. Participan en el proyecto, los grupos de investigación de la Dra. Marina Cavazzana-Calvo del Necker Hospital; el Dr. Adrian Thrasher, de University College London Institute of Child Health y Great Ormond Street Hospital; el Dr. Julián Sevilla, del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; la Dra. Cristina Díaz de Heredia, del Hospital Vall d'Hebrón ; la Dra.

Anne Galy, GENETHON (Fr); el Dr. Jean Soulier, de Saint-Louis Hospital and University Paris; el Dr. Jordi Surrallés, Universidad Autónoma de Barcelona/CIBERER; y el Dr. Manfred Schmidt, del German Cancer Research Center.

**FB: ¿Participan empresas en el proyecto?**

JB: Hay dos PYMES. GATC Biotech AG es una empresa alemana especializada en secuenciación, que evaluará los riesgos de una mutagénesis insercional y Genosafe, una empresa francesa que verificará la ausencia de virus replicativo en el núcleo de las células. Para la diseminación de los resultados y el análisis de la propiedad industrial se cuenta con la empresa IDETRA.

**FB: ¿Se ha generado o se espera generar propiedad industrial de este proyecto?**

La Comisión Europea a solicitud de la Agencia Europea del Medicamento ha concedido la designación de Medicamento Huérfano al vector lentiviral portador del gen FANCA desarrollado por nuestro laboratorio, lo que nos confiere exclusividad en tanto no surja otro vector de mayor eficacia.

**FB: ¿Cómo piensa que será la explotación de los resultados?**

JB: Queremos aportar evidencias de seguridad y de beneficio clínico en un total de diez pacientes. Pensamos que ello permitirá atraer el interés de las empresas farmacéuticas. Además resulta alentador que grandes empresas farmacéuticas hayan empezado a realizar inversiones importantes en el campo de la terapia génica, lo que indica que ya van siendo cada vez más numerosos los agentes que se van convenciendo de que la terapia génica se va a convertir en una importante herramienta terapéutica en un futuro inmediato.

**FB: ¿Cómo valora la experiencia de coordinar un proyecto europeo?**

JB: Ya habíamos trabajado en el contexto de los Programas Europeos de investigación desde el 3er Programa Marco. En el 5º Programa Marco actuamos como coordinadores de un proyecto dirigido al desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas con células madre, lo que nos dio experiencia en la gestión de este tipo de proyectos, aunque desde entonces el trabajo de gestión se ha multiplicado también en la propia Comisión Europea. Ha facilitado significativamente el trabajo el hecho de que la mayor parte de los grupos participantes de EUROFANCOLEN éramos ya grupos que habíamos colaborado entre nosotros, bien en Consorcios Nacionales o en Consorcios de la propia Unión Europea.

**FB: ¿Está la ciencia española a un nivel competitivo internacionalmente?**

JB: Sin duda. Otra cosa es que obtengamos el retorno económico europeo que nuestros grupos merecen en virtud de su calidad científica. Para formar parte de estos Consorcios Europeos resulta esencial demostrar la colaboración previa con grupos competitivos de diferentes países, y éste es un aspecto delicado a cuidar en un futuro.



## CV del Prof. Bueren

Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense y Jefe de la División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético. CIEMAT y CIBER de Enfermedades Raras del ISCIII.

Presidente de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular.

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Academia Gallega de Farmacia.

"Distinguished Service Award" de la Fundación Internacional para la Anemia de Fanconi (FARF) Octubre 2011.

Ha actuado como promotor de una Red Nacional sobre "Aplicaciones de la biología molecular y celular al diagnóstico y tratamiento de la anemia de Fanconi", financiada por el Ministerio de Sanidad y Consumo y Genoma España.

Investigador principal del Medicamento Huérfano denominado: Lentiviral vector carrying the Fanconi anaemia-A (FANCA) gene for the treatment of Fanconi anaemia type A.

Ha participado como investigador principal en 12 Proyectos Europeos relacionados con la investigación en el campo de las células madre hematopoyéticas, actuando como coordinador Europeo en dos de ellos. Durante los últimos años ha participado en los Programas Europeos CONSERT y PERSIST para el desarrollo de nuevos vectores y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas congénitas.

Actualmente es el coordinador del proyecto Europeo "EUROFANCOLEN" recientemente aprobado, que tiene por objeto el desarrollo del primer ensayo clínico de terapia génica de pacientes con anemia de Fanconi con vectores lentivirales.

En su conjunto ha dirigido más de 40 Proyectos de Investigación, dirigido 11 Tesis Doctorales y es autor de 120 publicaciones en revistas internacionales sobre investigación en células madre hematopoyéticas, terapia génica, y reprogramación celular.