

«La única manera efectiva de investigar en enfermedades raras es con colaboración internacional»

Juan Bueren, responsable de la División de Terapias Innovadoras del CIEMAT y CIBER y coordinador de la Unidad Mixta de Terapias avanzadas CIEMAT/FIIS-FJD

Una dilatada carrera científica que comenzó rodeado de peces hace 40 años en el sótano de uno de los edificios de la Junta de Energía Nuclear, actualmente Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). En aquellos años, el equipo de su entonces director de tesis, el doctor Manuel Nieto, trabajaba en el área de la radiobiología para conocer en qué medida el incremento térmico de los pantanos, a los que fluyen las aguas de refrigeración de las centrales nucleares, modificaba la cinética de generación de progenitores hematopoyéticos¹ de los peces que las habitan. “Teníamos peceras con ejemplares del lago de la Casa de Campo de Madrid. La captura de estos animales constituía un espectáculo para los paseantes del lugar”, narra anecdotíicamente el Dr. Bueren.²

Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, la trayectoria de Juan A. Bueren desde 1979 le ha llevado hasta ser actualmente el responsable de la División de Terapias Innovadoras del Sistema Hematopoyético del CIEMAT y del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), a través de su área de Enfermedades Raras (CIBERER). A su vez es coordinador de la Unidad Mixta de Terapias Avanzadas CIEMAT/Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (FIIS-FJD). El Dr. Bueren es miembro de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la de Galicia y vicepresidente de la Sociedad Europea

¹ Una célula madre hematopoyética es una célula inmadura que se puede transformar en todos los tipos de células sanguíneas, como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea. Fuente, Instituto Nacional de Cáncer (NIH): <https://bit.ly/2IKIYVP>

² 28 historias de ciencia e innovación en España. Fuente, Fundación Botín: <https://bit.ly/2wcdRtD>



Dr. Juan Bueren, en su laboratorio en el CIEMAT. Fuente: CIEMAT

de Terapia Génica y Celular (ESGCT), siendo anteriormente presidente de la sociedad homóloga en España.

En 2004 fue galardonado por la Fanconi Anemia Research Fund (FARF) en reconocimiento a la investigación y la atención a las familias afectadas por la anemia de Fanconi. “Desde que trabajo en la anemia de Fanconi no he podido desligarme, no solo por su interés científico, sino también por el impacto que sus pacientes y familiares despertaron en mí y en muchos otros miembros del laboratorio. En el curso de la investigación de esta enfermedad, tuve ocasión de colaborar con investigadores del prestigio de la profesora Eliane Gluckman, quien realizó el primer trasplante de células de sangre de cordón umbilical, precisamente a un paciente con anemia de Fanconi”, detalla. Bueren fue uno de los coordinadores del consorcio español sobre la anemia de Fanconi, financiado por el Ministerio de Sanidad y por Genoma España. Ha participado en el desarrollo de un medicamento huérfano para pacientes con esta enfermedad y ha coordinado numerosos proyectos sobre células madre y terapia génica, siendo el más reciente el europeo EuroFancolen,³ financiado por el 7º Programa Marco.

¿Cuáles son los objetivos principales del CIEMAT y, concretamente, de la División de Terapias Innovadoras del Sistema Hematopoyético que dirige? ¿Cuál es su cometido profesional?

Juan Bueren (JB): El CIEMAT es un centro muy dirigido a la transferencia del conocimiento en ámbitos muy diferentes: energía, medio ambiente, tecnología, etc. Si bien, durante los últimos diez años, aproximadamente, ha ido prestando una atención muy particular al mundo de la innovación biomédica. Este es el campo

³ <https://www.eurofancolen.eu>



Grupo de la División de Terapias Innovadoras del Sistema Hematopoyético del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Fuente: CIEMAT

“Lo que pretendemos es transferir al mundo hospitalario el conocimiento que hemos adquirido en la investigación preclínica, para que los tratamientos que diseñamos en la ciencia básica encuentren traslado en el paciente”

en el que estamos centrados en nuestro equipo de la División de Terapias Innovadoras, que dedica sus esfuerzos al desarrollo de nuevos tratamientos de patologías graves, en general poco frecuentes, que afectan a las células de la sangre. Lo que pretendemos es transferir al mundo hospitalario el conocimiento que hemos adquirido en la investigación preclínica, para que los tratamientos que diseñamos en la ciencia básica encuentren traslado en el paciente.

¿Por qué decidió empezar la investigación en enfermedades raras?

(JB): Desde hace más de veinte años, el trabajo que hacíamos en el CIEMAT estaba focalizado en el conocimiento de las células madre, pero en el marco de la investigación radiobiológica. Curiosamente, los primeros descubrimientos sobre células madre se hicieron precisamente en ese ámbito, porque se observó una estrecha relación entre la supervivencia de individuos expuestos a radiaciones ionizantes y la presencia de células madre viables. Así empezó la investigación

ción de células madre en el CIEMAT y, poco a poco, como ha ocurrido en muchos otros centros similares al nuestro, la investigación básica sobre estas células ha dado lugar a nuevos conocimientos y avances tecnológicos que han permitido conocer cómo utilizarlas para el tratamiento de enfermedades tales como la anemia de Fanconi, la anemia por déficit de piruvato quinasa (PKD) o la inmunodeficiencia por déficit de adhesión leucocitaria (LAD-I). Así, durante los últimos diez años, el conocimiento adquirido en el campo del trasplante de células madre ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias para curar genéticamente las de pacientes afectados por enfermedades graves y raras. Este ha sido nuestro avance fundamental, ya que gracias al conocimiento de la biología de las células madre, ahora podemos manipularlas *in vitro*, corregir sus defectos genéticos y utilizarlas para el tratamiento innovador de enfermedades de muy mal pronóstico. Para el

“Gracias al conocimiento de la biología de las células madre, ahora podemos manipularlas in vitro, corregir sus defectos genéticos y utilizarlas para el tratamiento innovador de enfermedades de muy mal pronóstico”

desarrollo de todos estos trabajos de investigación traslacional en el CIEMAT, ha resultado vital la estrecha colaboración entre numerosos investigadores de nuestro equipo; entre ellos Paula Río y Susana Navarro, en el campo de la anemia de Fanconi, Jose Carlos Segovia, en la anemia PKD, o Elena Almarza, en el trabajo de la inmunodeficiencia LAD-I. En estas tres líneas de investigación nos encontramos actualmente en fase de investigación clínica.

¿Por qué es relevante la sala blanca del CIEMAT, certificada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios⁴ para la fabricación de medicamentos de Terapias avanzadas en investigación?

(JB): Hemos diseñado y construido una sala blanca que reúne las condiciones de fabricación de medicamentos de terapia celular y génica requeridas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, quien ha acreditado nuestra sala *CliniStem*.⁴ Su finalidad es la de garantizar la calidad del producto que se va a infundir a los pacientes. Se trata de un laboratorio muy particular que nos ha permitido

trasladar y avanzar desde nuestros trabajos de investigación preclínica hacia la utilización de medicamentos celulares y génicos en enfermos. El trabajo realizado en esta sala se coordina por Rosa Yáñez, quien es actualmente la Directora Técnica de dicha Instalación.

¿Hasta qué punto es clave la relación con el sector hospitalario?

(JB): Nuestro objetivo es el de trasladar a los pacientes lo que hemos aprendido durante más de 20 años de investigación básica y preclínica. Es esencial el contacto directo con Instituciones Sanitarias, como las Unidades de Trasplante Hematopoyético de los Hospitales Niño Jesús, Fundación Jiménez Díaz o Vall d'Hebron, entre otros centros. Son quienes diagnostican y tratan a los pacientes con los medicamentos de terapias avanzadas que fabricamos en nuestras instalaciones. Esta relación ha sido, es y será muy estrecha durante el tiempo que trabajemos en el ámbito de las terapias innovadoras.

¿Qué proyectos destacaría especialmente en los que está implicado? En concreto, háblenos del proyecto EuroFancolen y de su red de colaboración internacional.

(JB): Los proyectos de investigación traslacional de las enfermedades raras en los que trabajamos comenzaron gracias a la financiación obtenida de programas nacionales y autonómicos. En el campo de la terapia génica de los pacientes con anemia de Fanconi, extendimos esta financiación a un proyecto europeo, **EuroFancolen**, coordinado desde el CIEMAT, para trasladar lo que inicialmente desarrollamos en España a otros países europeos. Este proyecto acaba de terminar y, afortunadamente, hace cuatro años interaccionaron con nosotros diferentes empresas farmacéuticas y biotecnológicas interesadas en el desarrollo de

⁴ La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, ha certificado al laboratorio CliniStem para la fabricación de Medicamentos de Terapias Avanzadas en Investigación. El laboratorio CliniStem forma parte de la División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético del CIEMAT, asociada al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y a la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. Fuente, CIEMAT: <https://bit.ly/2Wi0jvj>

nuestros trabajos para llegar a su registro internacional, facilitando su acceso a pacientes de cualquier país. Así fue como comenzamos nuestra relación con Rocket Pharma, centrada en el desarrollo de terapias para las enfermedades raras. Desde las primeras etapas, la Fundación Botín resultó determinante para ayudarnos a coordinar la colaboración con esta empresa, gracias a su conocimiento de cómo transferir la investigación de centros académicos al sector empresarial.

Sobre la enfermedad, la anemia de Fanconi es una patología que está producida por un defecto en la reparación del ADN. Como consecuencia, se acumulan daños en el ADN, particularmente en la médula ósea, donde se fabrican las células de la sangre, lo que causa que la mayoría de ellas mueran progresivamente. Esta es la razón por la que los pacientes pediátricos muestran signos de fallo de médula ósea y desarrollan infecciones recurrentes, anemias, sangrados, etc. Asociado a este defecto de reparación del ADN, estos pacientes poseen también riesgos de sufrir otro tipo de patologías, como son leucemias y, cuando son adultos, otro tipo de tumores sólidos, como los carcinomas escamosos.⁵

En la actualidad, el tratamiento preferente del problema hematológico de estos pacientes es el trasplante de células sanas de un donante histocompatible.⁶ A través de este procedimiento se pueden generar células normales en la sangre de los pacientes enfermos. Sin embargo, este tratamiento comporta retos importantes como el de encontrar un donante compatible y controlar los riesgos de rechazo entre las células del donante y receptor. También es necesario un acondicionamiento con fármacos citotóxicos previo al trasplante, para eliminar las células enfermas y el sistema inmune del paciente que se va a someter al trasplante.

Aunque el trasplante hematopoyético ha mejorado enormemente durante los últimos años, las técnicas basadas en la corrección genética de las propias células de los pacientes empiezan a ser ya una realidad clínica. Lo que hemos comenzado a hacer en nuestras instalaciones es la terapia génica de las células madre de la médula ósea de los pacientes con anemia de Fanconi. Puesto que estas células son las últimas responsables de la producción de las sanguíneas a largo plazo, un único tratamiento de terapia génica podría corregir el problema hematológico de estos pacientes de por vida y sin riesgos de rechazo entre células de



CliniStem, la sala blanca en el CIEMAT.

Fuente: CIEMAT

⁵ Cáncer que empieza en las células escamosas, delgadas y planas que se parecen a las escamas de los peces; se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y el revestimiento de los aparatos respiratorio y digestivo. La mayoría de los cánceres de ano, cuello uterino, cabeza y cuello, y vagina son carcinomas de células escamosas. También se llama carcinoma epidermoide. Fuente, Instituto Nacional del Cáncer: <https://bit.ly/2Eq4onc>

⁶ La histocompatibilidad es grado de semejanza de los antígenos tisulares de distintos individuos del que depende la posibilidad de un injerto o trasplante. Fuente, RAE: <https://bit.ly/2X8ux0Q>

donante y receptor. Además, la terapia génica se podría aplicar antes de que los pacientes desarrollaran el fallo medular y sería compatible con un trasplante medular posterior en el caso de que la terapia no fuera exitosa. Esta terapia se encuentra en fase de investigación clínica, bajo la coordinación de los doctores Julián Sevilla (Hospital Niño Jesús) y Cristina Díaz de Heredia (Hospital Vall d'Hebron), por lo que ha de ser considerada como experimental, en la cual uno de los objetivos primordiales es la evaluación de su seguridad para el paciente.

¿Hasta qué punto es determinante la colaboración internacional en investigación en un ámbito tan complejo como las enfermedades raras?

(JB): La colaboración internacional en los proyectos de investigación de enfermedades raras es vital. El número de enfermos en cada país es limitado y no hay otra manera de trabajar en este campo más que a través de estudios colaborativos internacionales, donde cada grupo de investigación aporta su experiencia y sus pacientes.

Tenemos una colaboración muy activa con nuestros colegas que trabajan en Europa y en Estados Unidos. Por ejemplo, en el proyecto **EuroFancolen**, coordinado por nuestro equipo, además de entidades españolas, como la Fundación de investigación del Hospital Niño Jesús, el Hospital Vall d'Hebron o la Universidad Autónoma de Barcelona, hemos contando con participación del Hospital Necker de París, la University College de Londres, la Asociación francesa Genethon/Tygenics, la Universidad Paris-Diderot, la compañía alemana GATC Biotech y el centro alemán de investigaciones oncológicas Deutsches Krebsforschungszentrum.

El vector terapéutico utilizado para este proyecto ha sido recientemente licenciado a la empresa Rocket Pharma, y su uso ha sido ya aprobado no solo por la Agencia Española del Medicamento, sino por la homóloga FDA de Estados Unidos,⁷ para el tratamiento de este tipo de pacientes.

¿De qué manera han tenido apoyo de las instituciones y de la Fundación Botín para la transferencia de los resultados de su laboratorio a la sociedad?

(JB): Nuestra colaboración con la Fundación Botín existe desde hace casi 20 años. Desde un principio, el CIEMAT entendió perfectamente las ventajas de trabajar con la Fundación para la transferencia de nuestras actividades en innovación biomédica. Desde ese momento, la colaboración entre las personas que trabajan en la transferencia de tecnología en la Fundación Botín con los equipos de transferencia del CIEMAT, del CIBERER, de la Fundación Hospital Niño Jesús y de la Fundación Jiménez Díaz, ha sido excelente y esencial. Gracias a ello, ha sido posible firmar un complejo contrato de colaboración con Rocket Pharma, que incluye un programa de investigación en terapia génica, así como tres licencias de vectores terapéuticos para pacientes con anemia de Fanconi, y también para pacientes con la anemia por deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria y con la inmunode-

⁷ La U.S. Food and Drug Administration es la entidad homóloga de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (AEMPS) en Estados Unidos: <https://www.fda.gov/>

“Las asociaciones de pacientes son esenciales para el trabajo en este campo de la biomedicina. Es muy importante que ayudemos a los pacientes y a sus familias y también es relevante que ellas nos ayuden a los investigadores”

raras son complicadas y es interesante que los pacientes puedan agruparse y discutir con nosotros los avances y también las limitaciones de los tratamientos que vamos desarrollando. Es muy relevante también para nosotros entender de cerca lo que significan este tipo de enfermedades, conocer a sus familias y ver cuál es la mejor manera de ayudarlos.

¿Cuáles son los principales retos en el desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras?

(JB): Es complejo comprender la naturaleza de estas enfermedades y disponer de muestras de tejidos de los pacientes a través de procedimientos que no son sencillos, ni desde el punto de vista técnico ni ético. Una vez desarrollados los estudios de eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos en modelos preclínicos con animales de experimentación, la única alternativa es pasar a trabajar con material procedente de pacientes. Es siempre complejo, máxime teniendo en cuenta el limitado número de pacientes, así como por las dificultades de la obtención de estas muestras y porque muchas de estas enfermedades son pediátricas, por lo cual las cuestiones éticas se tienen que tratar con máxima cautela, en coordinación con los correspondientes comités éticos de investigación.

¿Qué consejos daría a jóvenes investigadores?

(JB): Trabajar con pasión, ya que la investigación supone un camino muy largo con innumerables dificultades, no sólo técnicas. Pero, por otra parte, resulta muy enriquecedor progresar desde un trabajo de ciencia básica en modelos preclínicos, avanzando poco a poco en lo que pueda ser una primera oportunidad terapéutica para pacientes de cualquier parte del mundo que sufren una patología de muy mal pronóstico.

ficiencia LAD-I. Nuestra planificación se basa en que la transferencia de estos programas a la empresa privada para su explotación internacional ha de ir acompañada con la puesta en marcha de nuevas iniciativas de investigación preclínica para el tratamiento de otras patologías congénitas y también adquiridas.

¿Cómo valora la implicación de las asociaciones de pacientes en un ámbito como las enfermedades raras?

(JB): Las asociaciones de pacientes son esenciales para el trabajo en este campo de la biomedicina. Es muy importante que ayudemos a los pacientes y a sus familias y también es relevante que ellas nos ayuden a los investigadores. La asociación que se ha creado en España alrededor de la anemia de Fanconi viene funcionando desde hace más de quince años. Recientemente se han transformado en fundación y, en el ámbito de esta enfermedad, es una las más activas que existen a nivel mundial en la organización de actividades de investigación, en ayuda social y en formación de los propios pacientes y de las familias. Las terapias de las enfermedades