

"En España somos pioneros en el tratamiento del pie diabético: una terapia celular evitará casi el 100% de las amputaciones"

BERNAT SORIA

CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGIA, INVESTIGADOR EMÉRITO DEL INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ E INVESTIGADOR DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE



Bernat Soria, pionero de la terapia celular aplicada a la diabetes, lidera tres ensayos clínicos para la regeneración celular en úlceras de pie diabético. La investigación con más potencial emplea células de donantes jóvenes y sanos.

Por **MANEL TORREJÓN**

"LOS ÉXITOS DE LA TERAPIA CELULAR DIBUJAN UN ESCENARIO DE ESPERANZA SIMILAR AL QUE ABRIÓ EL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA HACE 100 AÑOS"

Bernat Soria es un investigador de referencia en el ámbito de la diabetes por su trabajo pionero con células madre embrionarias para la obtención de células productoras de insulina. En esta entrevista nos explica cómo el trabajo que él y su equipo comenzaron en los años 90, está a punto de dar frutos gracias a dos ambiciosos grupos de investigación en Estados Unidos (EEUU), que han contado con la financiación que nos falta en nuestro país. Pero si bien la regeneración de la masa pancreática es un logro que aplaudiremos en EEUU, también hay que decir que la terapia celular de la que fue precursor está ofreciendo ya buenos resultados en ensayos clínicos en España en el tratamiento de las

úlceras más avanzadas de pie diabético, que muchas veces acaban en amputación. El tratamiento con más potencial, nos dice el doctor Soria, consiste en el uso de células alogénicas, es decir de donantes jóvenes y sanos.

Soria, que fue ministro de Sanidad entre 2007 y 2009, cree que vivimos uno de los momentos más prometedores para los pacientes con diabetes desde el descubrimiento de la insulina.

Usted es pionero en la terapia celular aplicada a la diabetes para la obtención de células productoras de insulina. ¿Qué se ha conseguido en estos últimos 25 años?

En 1997 nació la oveja Dolly, clonada a partir de una célula adulta, y en 1998 se descubrieron las células madre embrionarias humanas. En aquel momento nuestro grupo estaba trabajando en la obtención de células productoras de insulina a partir de células embrionarias de ratón, un esfuerzo que dio resultados positivos en el año 2000 y que, unos años más tarde, se replicó también con éxito a partir de células madre embrionarias humanas. El impacto fue muy grande, pero las limitaciones regulatorias se convirtieron en un obstáculo.

Hasta que se desarrollaron las células pluripotenciales inducidas...

Con las células pluripotenciales inducidas, desarrolladas por el equipo dirigido por Yamanaka en 2006, se vencieron las barreras regulatorias y se abrió un horizonte prometedor para tratar no solo la diabetes tipo 1, sino también otras enfermedades, como Parkinson o Huntington. Muchos trabajos de investigación para conseguir con este método células Beta productoras de insulina se pueden hacer in vitro o en modelos animales, en un entorno de laboratorio, como ha hecho nuestro grupo. Los ensayos clínicos, sin embargo, tienen exigencias regulatorias y financieras mucho más elevadas, lo que limita el potencial de los grupos de investigación españoles. Ahora hay sendos grupos, en California y Harvard, que están realizando ensayos para implantar células productoras de insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Se trata de investigaciones costosas, con un presupuesto de unos 100 millones de dólares cada una de ellas, que se concretarán en fármacos beneficiosos para el paciente. Ambos estudios estadounidenses apuntan a un aumento del péptido C y a una reducción considerable de la necesidad de administrar insulina. Los datos que conocemos son muy prometedores, y dibujan un escenario de esperanza similar al que abrió el descubrimiento de la insulina hace 100 años.

Vivimos una época llena de esperanza para los pacientes con diabetes. Además de la regeneración de las células productoras de insulina, que podría ser una realidad en los próximos años, en EEUU ya emplean el fármaco anti-CD3 Teplizumab para retrasar el comienzo de la diabetes tipo 1 en las personas que aún no presentan síntomas clínicos de la enfermedad.

Sí, en los últimos años se están realizando investigaciones que abren posibilidades muy

esperanzadoras para los pacientes de diabetes. El tratamiento que cita, aprobado recientemente por la FDA, va dirigido a familiares con un riesgo alto de padecer diabetes. En nuestro grupo hemos obtenido resultados similares utilizando células mesenquimales alogénicas, pero no se han trasladado aún a pacientes.

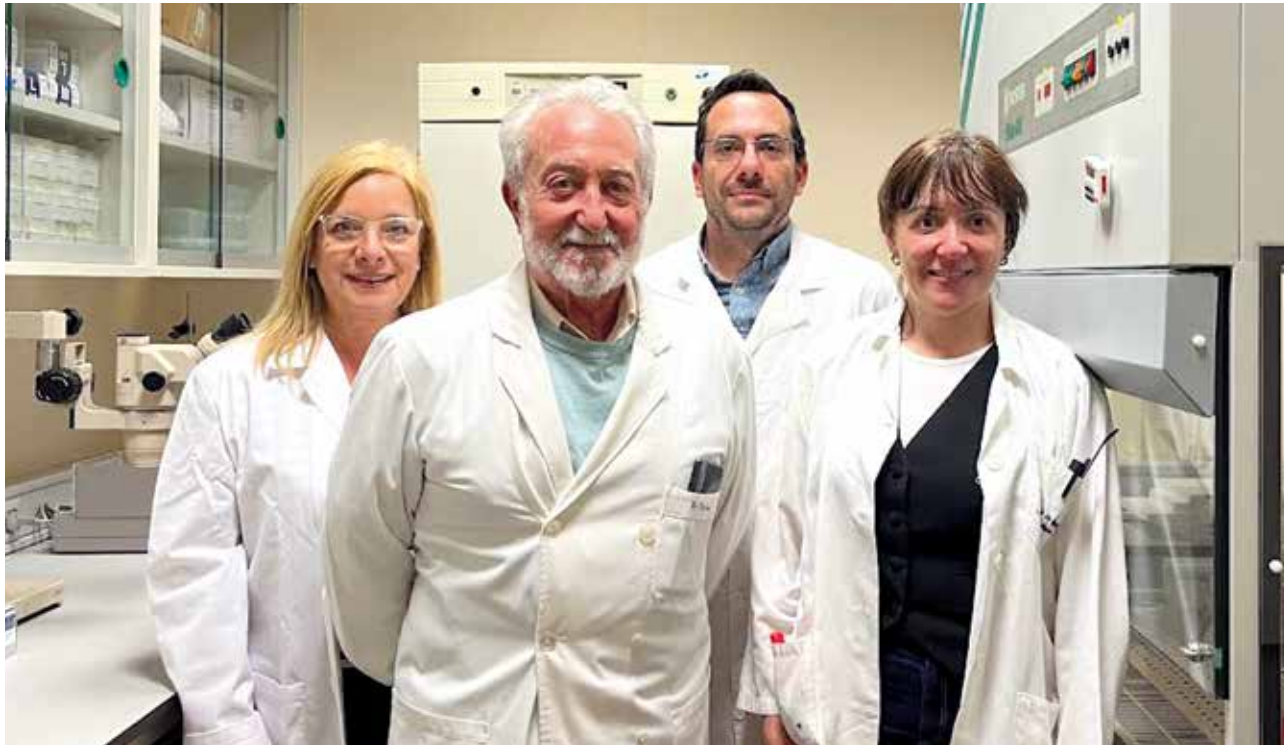
En el repaso histórico que ha hecho de la terapia celular, llama la atención que una investigación en la que fue pionero un equipo español, el que usted dirigía, la están culminando, por decirlo de algún modo, grupos de trabajo de EEUU.

Necesitamos invertir más en investigación. En España solo se destina al año el 1,5% del PIB, cuando la media de la Unión Europea es del 2% y, en países como Suecia y Alemania, del 3%. Por supuesto, los avances que benefician al paciente, nos interesa que los impulse el país que sea. Pero la dedicación de fondos a la investigación es fundamental, no solo para liderar nuevos descubrimientos sino también para disfrutar de una posición tecnológica que nos permita incorporar los avances de forma rápida. Los trabajos de investigación de los mencionados grupos de California y Harvard no consisten en la creación de una pastillita. Solo con una infraestructura adecuada los pacientes pueden beneficiarse en poco tiempo de un tratamiento novedoso.

En diciembre de 2023 publicaron el artículo *Terapia celular de complicaciones vasculares y neuropáticas de la diabetes: ¿Podemos evitar la amputación de miembros? ¿Nos puede explicar en qué consiste la investigación descrita en esta publicación?*

La terapia celular puede ser útil para abordar una complicación de la diabetes tan destacada como el pie diabético. Cuando se presenta una gangrena que afecta a todo el pie, hay que amputar. Supone un fracaso, pero es lo que hay que hacer, según las guías clínicas. La enfermedad vascular periférica es un proceso lento, que puede acabar derivando en vasculopatía y neuropatía. ¿Qué beneficios podemos obtener si usamos a tiempo células para regenerar el tejido? Hemos utilizado células mononucleares de la médula ósea, que estamos aplicando por vía intraarterial en un ensayo clínico que va por la fase 3. Estamos pendientes de obtener el sello de la Agencia Europea del Medicamento, aunque ahora este nuevo tratamiento de terapia avanzada lo estamos pudiendo emplear para un uso

"HEMOS COMPLETADO LA FASE 2 DE UN ENSAYO CLÍNICO EN EL HOSPITAL DE ALICANTE JUNTO CON OTROS SIETE HOSPITALES CON CÉLULAS DE DONANTES, QUE SE APLICAN EN EL PACIENTE POR VÍA INTRAMUSCULAR. LOS DONANTES SON PERSONAS JÓVENES Y SANAS, QUE PERMITEN LA FABRICACIÓN DE MUCHAS DOSIS"



compasivo, cuando la amputación se considera inevitable. A continuación utilizamos células mesenquimales del paciente, un tipo de células madre adultas que obtendremos a partir de muestras de grasa. Este ensayo clínico ya ha pasado a fase 2.

En tercer lugar, ya hemos completado la fase 2 de un ensayo clínico en el Hospital de Alicante junto con otros siete hospitales con células alogénicas, es decir, de donantes, que se aplican en el paciente por vía intramuscular. Los donantes son personas jóvenes y sanas, que permiten la fabricación de muchas dosis. Esta investigación, que hemos denominado NOMA (No More Amputations), es coordinada desde la Fundación Jiménez Díaz.

Tres ensayos clínicos en marcha. ¿Todos ellos tienen el mismo potencial?

La investigación con células de donantes es la que muestra más potencial. Se trata de un método más competitivo desde un punto de vista económico, ya que podemos obtener más dosis a partir de las células de donantes jóvenes y sanos, que además funcionan mejor. Por otro lado, el origen mesenquimal de las células asegura que no sean rechazadas y la aplicación intramuscular hace posible que todos los médicos y profesionales de enfermería puedan hacerla. Resumiendo un coste asequible y una administración *friendly*.

¿Qué criterio de inclusión de pacientes tiene el ensayo clínico NOMA?

Se trata de pacientes con una úlcera avanzada con diagnóstico de enfermedad vascular periférica no-revascularizable (isquemia crítica del miembro inferior), es decir, que clínicamente es candidato a la amputación.

¿Cuándo prevén finalizar la investigación NOMA?

Se trata de un estudio randomizado con un grupo control y el médico desconoce qué paciente ha recibido células, tal y como nos indicó la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Ahora estamos haciendo el seguimiento de 12 meses del grupo de 60 pacientes y del grupo de control, un proceso que previsiblemente acabará a finales del 2024. Los Cuadernos de Recogida de datos (CRD) se abrirán a finales de 2024 o en el primer trimestre de 2015.

Ha destacado que esta investigación clave para evitar amputaciones destaca por su competitividad.

Gracias a los factores mencionados, las dosis son hasta seis veces más económicas que otras terapias celulares para el pie diabético que se aplican, por ejemplo, en Alemania. Los recursos son limitados, así que es importante poder beneficiar al máximo número de pacientes. Sé que hablar de dinero cuando tra-

tamos de enfermedades graves no es agradable, pero he sido ministro y soy consciente de que tenemos que avanzar en tratamientos coste-efectivos y este lo será.

¿Han hecho un uso compasivo de esta terapia celular?

Cuando un paciente no cumple los estrictos criterios de inclusión de un ensayo clínico se le puede ofertar el uso compasivo, es decir, el mismo tratamiento pero fuera del ensayo clínico. En este caso se ha hecho así, pero aunque vemos el resultado y somos optimistas, no se puede hablar de eficacia pues no hay un grupo control.

¿Qué resultados concretos tienen las investigaciones de terapia celular que están conduciendo? ¿Qué porcentaje de amputaciones logran evitar?

En los ensayos clínicos con células del propio paciente, hemos evitado prácticamente casi el 100% de amputaciones. Asimismo, se ha reducido la mortalidad asociada que se manifiesta durante los dos años siguientes a la primera amputación (entre el 25 y el 50%). Además, hemos observado que cuando inyectas en la pierna más afectada, la otra pierna también mejora. Aunque no tenemos una explicación de este fenómeno, la clínica está ahí y es positiva.

Como siempre ocurre en la medicina, la clave es tratar al paciente en fases tempranas de su problema, ¿no es así?

Efectivamente. La enfermedad periférica tiene una progresión con un final muy difícil de solucionar. Pero si el tratamiento lo aplicamos en fases anteriores, antes de que el deterioro sea irreversible, la efectividad es alta. En el próximo ensayo de NOMA, queremos incluir a pacientes en fases anteriores de la enfermedad arterial periférica. Si las agencias reguladoras nos autorizan, ese es el camino para evitar la vasculopatía y la neuropatía.

¿Hasta qué punto de progresión de la úlcera del pie es eficaz la terapia celular?

Hemos tratado pies con la bóveda plantar gangrenada, con hueso a la vista y con pérdida de dos o tres dedos. En 3-6 meses, se ha observado regeneración tisular y hemos podido recuperar hasta el 80% del pie. Para cualquier persona, la diferencia entre perder el pie y recuperar el 80% es muy grande. La amputación mayor es algo defintivo y la calidad de vida cambia radicalmente. No se me

olvida el caso de un paciente que era chef de un restaurante que salvó el pie y, con una prótesis dentro del zapato, pudo seguir trabajando. En Medicina estudiamos enfermedades, pero tratamos enfermos, personas con su familia, sus problemas etc. En este caso, el paciente era el soporte económico de su familia y se resolvió con una pequeña prótesis dentro del zapato, y continúa trabajando.

¿Cuántas amputaciones se hacen en España a causa de la úlcera de pie diabético?

En España se hacen unas 6.000 amputaciones al año, el 80% de las cuales por úlceras del pie diabético. Entre el 10% y el 20% de los pacientes con diabetes desarrollan enfermedad vascular periférica. En ese grupo, un 20% desarrollan una isquemia crítica que, en un 75% de las ocasiones, los cirujanos vasculares pueden revascularizar. Nuestro trabajo de investigación persigue dar una solución al 25% restante, aquellos pacientes que no se pueden revascularizar.

Finalmente, queremos preguntarle por otra investigación de la que usted ha sido doble protagonista, como coautor y como objeto del estudio. El estudio fue publicado en el *British Medical Journal*.

Se trata de una situación distinta y relevante desde el punto de vista de la salud pública. En 2023 publicamos un estudio de investigación en el que, a partir de otros trabajos preclínico y clínicos, concluimos que la nutrición puede ser la causa pero también la solución al hígado graso, un problema que afecta al 30% de la población. Como yo fui uno de los pacientes del estudio clínico, me preguntaron si me importaba decirlo. En mi caso seguí un tratamiento para revertir un caso de hígado graso no muy avanzado, del que teníamos los datos de la biopsia hepática a la que me sometí. Con una intervención basada en la dieta mediterránea y una mejora del estilo de vida, perdí hasta 20 kilos y logré revertir el hígado graso. Con la colaboración de otros investigadores, inicialmente propusimos publicar el artículo en la sección de *Nutrition* del *British Medical Journal*. Como era un tema relevante para la salud pública, y dado que yo era un investigador del ámbito de la diabetes y que había sido ministro de Sanidad en España, se consideró que el artículo era especialmente relevante y los editores lo pasaron a la primera revista, con un factor de impacto de 107. A mí el factor de impacto no me parece los más relevante. Lo relevante es que lo leen miles de médicos y puede cambiar pautas. ●

"NO SE ME OLVIDA EL CASO DE UN PACIENTE QUE ERA CHEF DE UN RESTAURANTE QUE SALVÓ EL PIE Y, CON UNA PRÓTESIS DENTRO DEL ZAPATO, PUDO SEGUIR TRABAJANDO. EN MEDICINA ESTUDIAMOS ENFERMEDADES, PERO TRATAMOS A PERSONAS"

"CON UNA INTERVENCIÓN BASADA EN LA DIETA MEDITERRÁNEA Y UNA MEJORA DEL ESTILO DE VIDA, PERDÍ HASTA 20 KILOS Y LOGRÉ REVERTIR EL HÍGADO GRASO. MI CASO AYUDÓ A PUBLICAR UN ARTÍCULO SOBRE ESTE PROBLEMA EN BRITISH MEDICAL JOURNAL"

"SÉ QUE HABLAR DE DINERO CUANDO TRATAMOS DE ENFERMEDADES GRAVES NO ES AGRADABLE, PERO HE SIDO MINISTRO Y SOY CONSCIENTE DE QUE TENEMOS QUE AVANZAR EN TRATAMIENTOS COSTE-EFECTIVOS Y ESTE LO SERÁ"