

**Ensayo clínico  
con células madre**

» 1.250 diabéticos sufren cada año la amputación de una extremidad inferior total o parcial » Este primer ensayo celular andaluz se prolongará durante un año y medio

# El Cabimer generará las primeras células andaluzas con fines clínicos

El Macarena las usará en un ensayo para evitar la amputación del pie diabético

MANUEL RUIZ RICO ■ SEVILLA

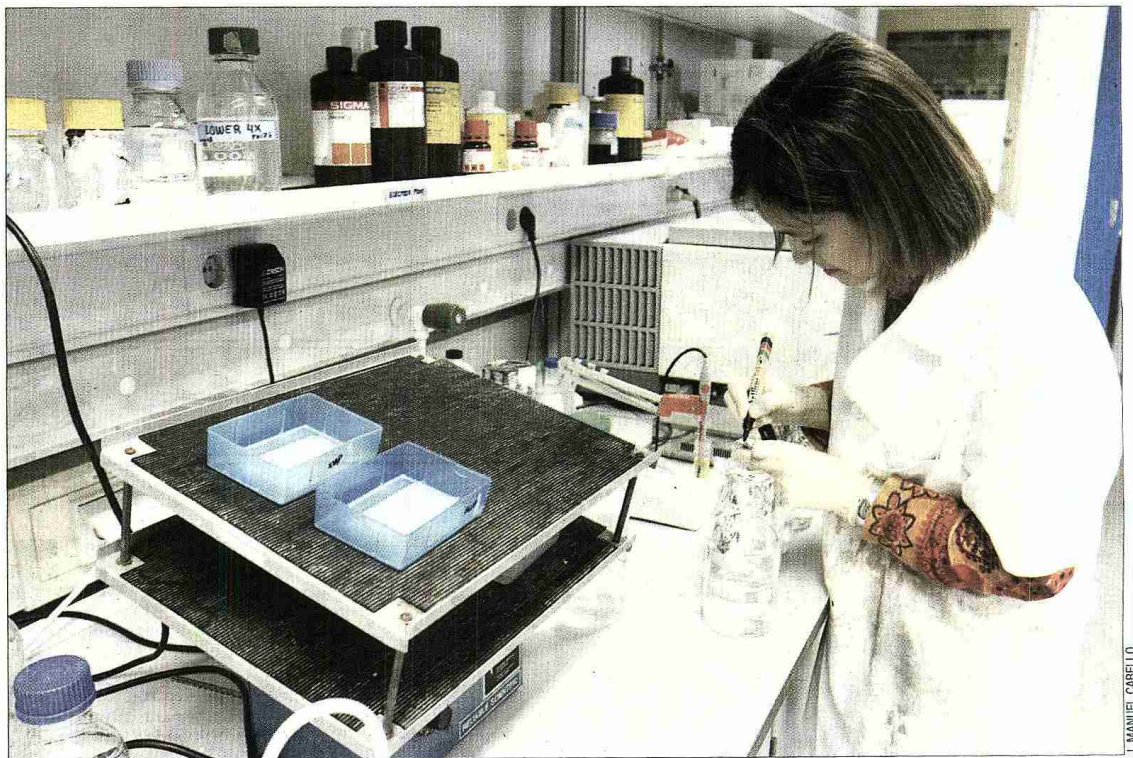
**El Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer) producirá tras el verano sus primeras células: serán empleadas en un ensayo clínico que dirige el Virgen Macarena en pacientes con pie diabético.**

Los datos hablan por sí mismos: más de 3.000 andaluces sufren pie diabético y unos 160.000 tienen un riesgo alto o moderado de padecerlo, según los datos de la Consejería de Salud. Cada año, unos 1.250 pacientes sufren la amputación de una extremidad inferior o parte de ella por este motivo (tienen una edad media de 70 años). "Se estima que el 90% de los pies que tienen un riesgo grave de sufrir amputación es debido a la diabetes", explica José Ramos, presidente de Sai-depo (Sociedad Andaluza para la Investigación y el Desarrollo de la Podología). "En Andalucía unas 500.000 personas sufren diabetes, aunque la mitad de ellas no están diagnosticadas", añade.

Ante estos datos el ensayo clínico en pacientes con pie diabético es una esperanza en la que los colectivos de enfermos tienen puestas muchas esperanzas. "Las amputaciones pueden evitarse si el diabético recibe muchos cuidados, pero muchas veces no es así y el pie acaba degenerando a un estado de gran gravedad", asegura Rafaela Domínguez, presidenta de la Federación de Diabéticos de Andalucía.

Las células para el futuro ensayo clínico en pacientes con pie diabético serán fabricadas en las llamadas salas blancas del Cabimer. Estas dos instalaciones recibieron en marzo la acreditación de la Agencia Española del Medicamento (en agosto conseguirán la autorización definitiva) y ya están poniendo el mecanismo de producción celular a punto.

**VEINTENA DE PACIENTES.** Estas salas son la parte fundamental del ensayo, que necesita que se procesen en el laboratorio las células del propio paciente para luego volver a implantarlas, en este caso en los pies de cada uno de la veintena de diabéticos que componen este proyecto. Será la prueba de fuego para comprobar la utilidad terapéutica de las células madre adultas producidas por el Cabimer.



INVESTIGACIÓN AVANZADA. Una científica del Cabimer trabaja con instrumentación y unas pruebas de tejido biológico.

## CULTIVO Y TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

### 1 EN QUIRÓFANO Extraer células de la grasa para iniciar el tratamiento

Los cirujanos del Virgen Macarena extraerán células adiposas del abdomen de los pacientes que componen el ensayo clínico. Estas muestras serán enviadas al Cabimer, donde serán procesadas y cultivadas.

### 2 CULTIVO La "fabricación" de las células durará un mes

En las salas blancas se disgregarán de estos tejidos grasos las células mesenquimales (en esto se tardará un mes). Esas células se cultivarán para que la dosis que luego se implante en los pacientes sea suficiente.

### 3 IMPLANTE Células mesenquimales para regenerar tejidos

Una vez desarrolladas las muestras los cirujanos del Macarena trasplantan en los pacientes las dosis de células mesenquimales. Estas están relacionadas con los procesos de regeneración de tejidos óseos, cartilagos y piel.

### 4 POSTOPERATORIO El seguimiento durará alrededor de 18 meses

Una vez realizados los trabajos de implante de las células, la veintena de pacientes que componen este ensayo clínico recibirán un seguimiento de unos 18 meses. Será entonces el momento de evaluar la técnica y los efectos en los pacientes.

Debido a que el trabajo con las células madre se produce en el laboratorio y luego han de ser implantadas de nuevo al paciente, las condiciones de seguridad de las salas blancas tienen que ser extremas. Allí dentro, donde existen unas condiciones de aislamiento y esterilidad plena, nada puede dejarse al azar.

En este ensayo clínico, los cirujanos del Virgen Macarena extraerán células adiposas (de la grasa) del abdomen de cada paciente. Éstas se trasladarán al Cabimer, en cuyas salas blancas los científicos del centro buscarán células mesenquimales, que serán las que, una vez cultivadas y preparadas para su uso clínico, se implanten en los pacientes de nuevo.

El trabajo de procesamiento de las células adiposas se pro-

longará, al menos, a lo largo de un mes, de manera que serán inyectadas a los pacientes en septiembre u octubre.

El objetivo es reparar los daños causados por la degeneración de los pies a causa de los efectos prolongados de la diabetes, es decir,

**"La falta de cuidados está haciendo que veamos a jóvenes de 25 ó 26 años con pie diabético"**

debido a los niveles altos de azúcar. "Esto asegura José Ramos- deteriora poco a poco las terminaciones nerviosas y la circulación y acaba conllevando también la pérdida de sensibilidad de los pies".

Ramos alerta de que "sin cuidados, el pie diabético surge con mucha frecuencia". "Incluso -afirma- estamos viendo a pacientes de 25 y 26 años en consulta que empiezan a tener este problema. La prevención evita a la larga el 50% de las amputaciones".



## Ensayo clínico con células madre

M.R.R. ■ SEVILLA  
El aislamiento y la seguridad tienen que ser máximos: si el científico tiene lentillas, si tiene maquillaje, si ha fumado al menos una hora antes, si está resfriado, no puede entrar en una sala blanca. Las dos que ya han sido reconocidas en el Cabimer por la Agencia del Medicamento son las primeras de Andalucía; hay en marcha otra más en Sevilla, cuatro en Málaga, tres en Córdoba y dos en Granada. Son las que llevarán a la práctica clínica la investigación que realicen los expertos sobre terapias celulares y medicina regenerativa.

“Suponen una inversión realmente alta, pero no tanto por su construcción como por su mantenimiento posterior”, explica Itziar Ochotorena, gerente de Cabimer y directora técnica de las salas blancas. La del Cabimer es la sexta sala de este tipo en España, donde hay tres privadas (Cellerix, Inbiomed y Histocell) y dos públicas (en hospitales de Valladolid y Madrid).

De las 153 personas que trabajan en el Cabimer, sólo siete pueden hacerlo en las salas blancas (conocidas en el ámbito científico como salas GMP por sus siglas, en inglés: buenas prácticas de fabricación). Una vez vestidos son fáciles de reconocer: son los que trabajan ataviados como con un traje de astronauta en el interior de una sala minúscula con un pequeño cristal a modo de ventana para tener algún contacto visual con el exterior.

El interior de estas instalaciones es distinto al de cualquier otra: los suelos y las paredes están fabricados con material antipolvo, las mesas no pueden ser de madera sino de aluminio (lo que las hace extraordinariamente caras), no existen esquinas al un-

» Sólo siete de los 153 científicos que trabajan en el Cabimer pueden hacerlo dentro de sus salas blancas » Otra decena de estas instalaciones están previstas en Andalucía

# La factoría de la medicina regenerativa

## Los científicos cultivarán las células en salas blancas



EN AISLAMIENTO. Dos científicos trabajan en el interior de una sala blanca del Cabimer.

irse unas paredes a otras sino que estas uniones (así como las que tienen con el suelo y el techo) son etrvras para que no se acumule el polvo ni cualquier otra sustancia... y así se podría estar durante horas. Es un mundo ajeno que no sigue las reglas de éste.

“Las salas son pequeñas, de apenas unos pocos metros cua-

drados: es mejor así que muy grandes porque habría más riesgos de que se produjera alguna filtración desde el exterior y además los controles para garantizar que todo estuviera aislado serían mucho mayores”, añade la gerente del Cabimer.

Ochotorena describe una de las reglas básicas de toda sala

GMP: “Las personas no pueden entrar y salir por el mismo sitio y los productos o material biológico que se empleen dentro tampoco, y unas y otros tampoco pueden compartir vías para salir ni para entrar”. Este galimatías unido a la vestimenta que utilizan los científicos allí dentro “hace que sea bastante incómo-

do trabajar en esas condiciones, aunque al final te acostumbras”, asegura Ochotorena, quien resalta que no todo acaba ahí: “El protocolo para entrar en las salas también es muy complejo: hay que ir muy paso a paso y avanzando por unos pequeños compartimentos antes de entrar en la zona de investigación de una sala blanca: este proceso puede prolongarse una media hora si no tienes mucha práctica; luego se suele quedar en unos 20 minutos”. O sea, que el científico tiene que hacerse a la idea de que no puede entrar para cinco minutos: “No le compensaría. Lo que se hace es planificar el trabajo para que sea rentable en términos de tiempo”, afirma la gerente del Cabimer. ¿Y si una vez dentro llama la naturaleza? “A una sala GMP hay que entrar con todo eso resuelto”.

**BAJO PRESIÓN.** En las salas blancas se trabaja bajo presión y nunca mejor dicho. Las zonas de investigación tienen cada una presión diferente, mayor a medida que se pasa de una a otra más avanzada: “Esto garantiza —detalla Ochotorena— que cualquier partícula o resto de polvo no pueda seguir hacia delante”. Cualquier precaución para evitar la contaminación de una muestra biológica es poca: las células con las que trabajan los científicos en las salas blancas se implantarán luego en los pacientes, por eso han de estar absolutamente limpias de cualquier agente externo.

Con estas salas, los pilares del proyecto andaluz de células madre ya están trazados y la investigación básica y la práctica clínica tienen ya su punto de unión. Otras diez salas blancas están ahora a la espera.

### ENTREVISTA ■ ITZIAR OCHOTORENA ZUBIZARRETA ■ GERENTE DEL CABIMER Y DIRECTORA TÉCNICA DE LAS SALAS BLANCAS

## «Las salas blancas llevan la investigación al hospital»

■ M.R.R.

—Las dos salas GMP del Cabimer han sido aprobadas ya por la Agencia Española del Medicamento, sin embargo ha sido una acreditación condicionada. ¿Por qué motivo?

—Los técnicos de la agencia propusieron algunas puntualizaciones en varios de los procesos que se realizan dentro de las salas, pero son más aspectos técnicos que otra cosa y motivados a que la legislación para las salas no es específica sino que está derivada de la que existía para las salas donde se producían medicamentos. Las células que aquí se producen tienen esa consideración legal, sin embargo no es lo mismo fabricar

aspirinas que trabajar con células madre.

—¿Hay algún estándar común en Europa que garantice que todas las células se producen de la misma manera, bajo las mismas condiciones y con las mismas características?

—La legislación que los países europeos tenemos en este terreno está adaptada de las directivas europeas. Sin embargo, debido a que cada proyecto de investigación emplea unas células concretas y para un uso concreto, la estandarización se realiza más, en realidad, en la práctica de cada centro.

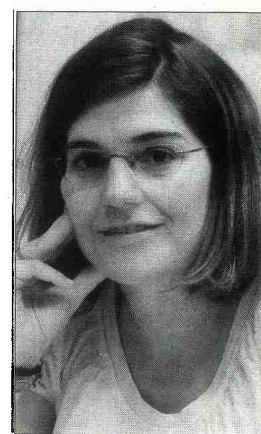
—¿Qué ocurriría si hay contaminación del material biológico en algún momento del

proceso que se lleva a cabo en una sala blanca?

—Hay marcadores para garantizar todo el proceso y garantizar un sistema de trazabilidad muy exhaustivo. Esto nos permite detectar una muestra contaminada y luego localizar dónde ha fallado el sistema y saber por qué.

—Éstas son las dos primeras salas de Andalucía y hay en previsión otras diez. ¿Qué importancia tienen para la investigación con células madre?

—Son el pilar sobre el que se sustentan los ensayos en pacientes como el que estamos preparando. Esto significa que las salas blancas enlazan la investigación básica con la práctica clínica. Son las instalacio-



Itziar Ochotorena.

nes que llevan la investigación al hospital. En el proyecto sobre pie diabético estas salas son imprescindibles porque las células no se pueden procesar en el mismo acto quirúrgico. Sólo la disgregación de las grasas (extraídas del propio paciente) para buscar las células que luego se implantarán puede llevar entre 20 y 28 días. Todo esto tiene que hacerse en salas GMP.

—¿Está previsto algún proyecto que implique un implante de células madre derivadas de embriones humanos, como el que el Gobierno de EEUU ha aprobado recientemente a la compañía Geron?

—No, y tampoco un ensayo clínico que implique un trasplante de células de una persona a otro paciente [llamado trasplante alógeno].