



Rosa María Hernández, Arancha Delgado, Ramón Eritja y Allan Orozco, en el Hospital La Paz.

## La microencapsulación de células madre, vía en nanomedicina

Las posibilidades clínicas de la microencapsulación celular de sustancias terapéuticas y del silenciamiento genético gracias a la interferencia por ARN son dos de las cuestiones que se han tratado en el curso de Genómica, Nanomedicina y Bioinformática que se ha celebrado en el Hospital La Paz, de Madrid.

PÁG. 11

BIOMEDICINA EL SILENCIAMIENTO GENÉTICO CON INTERFERENCIA POR ARN SE ENFRENTA A TRES GRANDES PROBLEMAS

## La microencapsulación de células madre, vía de estudio en nanomedicina

→ Las posibilidades clínicas de la microencapsulación celular de sustancias terapéuticas y del silenciamiento genético gracias a la interferencia por ARN son dos de las cuestiones que

se han tratado durante la celebración del Curso de Genómica, Nanomedicina y Bioinformática que se ha celebrado en el Hospital La Paz, en Madrid.

■ José A. Plaza

Genómica, nanomedicina y bioinformática son buenos compañeros para la medicina del siglo XXI. Rosa María Hernández y Ramón Eritja, ambos del Ciber de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CiberBBN), han dado ejemplo de ello exponiendo su experiencia en las aplicaciones de la microencapsulación celular farmacológica y el uso de la interferencia por ARN en el silenciamiento genómico, respectivamente.

En un curso promovido por el Instituto Nacional de Bioinformática (INB) y celebrado en el Hospital La Paz, de Madrid, ambos han explicado que, pese a las dificultades, aplicaciones que tienen mucho de ciencia básica cada día están más cerca de la clínica. Arancha Delgado, de La Paz, y Allan Orozco, del INB, han organizado la cita.

Hernández ha destacado el cambio producido en la naturaleza de los principios activos: "Trabajamos con sistemas mucho más complejos, células que se van a utilizar con fines terapéuticos. El problema es cómo formularlas para que se activen al administrarlas".

### Microencapsulación

¿Cómo transformar una célula para que tenga el efecto deseado? La microencapsulación facilita la respuesta: "La célula queda protegida de la respuesta inmune, que es uno de los problemas fundamentales que hay que solventar". No se trata de una tecnología novedosa, ya que las primeras publicaciones datan de los años 60, "pero sí lo es su flirteo con la clínica: ya hay ensayos en diabetes y cáncer".



Rosa María Hernández, Arancha Delgado, Ramón Eritja y Allan Orozco, en el Hospital La Paz.

**Hernández trabaja en la modificación genética celular, principalmente con mioblastos, fibroblastos y, últimamente, con células madre**

El laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad del País Vasco, en el que trabaja Hernández, se centra en neurodegeneración, cáncer y anemias. Modifican las células genéticamente en laboratorio para optimizar la secreción de la sustancia terapéutica y, posteriormente, "se microencapsula para que actúe como un órgano artificial".

Se valen fundamentalmente de líneas celulares de mioblastos y fibroblastos, "que se pueden transfectar de forma sencilla en laboratorio para que secreten la sustancia terapéutica elegida".

En el último año han comenzado a trabajar con células madre, cuya hipoinmunogenicidad es una gran ventaja. Pero, "pese a las grandes expectativas, se ha comprobado que, al administrarlas, desaparecen y no se sabe dónde migran".

Por ello, los ensayos más recientes con microcápsulas en tratamiento de infarto de miocardio revelan que, al hacer más grande la célula madre debido a su recubrimiento (200-300 micras), el latido cardiaco no permite su huida: "Así permanecen durante más tiempo en el músculo cardiaco y se superan dificultades ligadas a células madre sin encapsular".

### En zonas locales

Atravesar barreras biológicas no supone actualmente un problema muy grave, no porque no lo sea en sí, sino porque por el momento la liberación farmacológica suele ceñirse a zonas cercanas. Por ejemplo, a escala

**Los tres problemas en silenciamiento genético con interferencia por ARN son la degradación de los siARN, la biodistribución y la respuesta inflamatoria**

cerebral "es necesario hacer una implantación en el sistema nervioso central, pero no es tan difícil porque en Parkinson, por ejemplo, ya se perfora en el día a día para introducir electrodos". En la administración subcutánea (en casos de anemia) o intraperitoneal (en diabetes) también se obtienen buenos resultados.

Con respecto a los materiales utilizados para la encapsulación, el equipo de Hernández busca ante todo la biocompatibilidad. El alginato es uno de los materiales preferidos: "Mediante un proceso de gelificación iónica se forman las microcápsulas y se someten a un recubrimiento con policationes para aumentar la resistencia, y se añade una nueva capa de alginato".

Por su parte, Eritja ha diseccionado los problemas vinculados con el silenciamiento genético provocado con la interferencia por ARN. En cultivo celular el proceso está más o menos controlado, "porque se logra la entrada de los ARN interferentes gracias al uso de

vectores clínicos de tipo lipídico", pero *in vivo* se choca con tres grandes barreras.

La primera es la degradación de los siARN por nucleasas, que provoca que se destruyan antes de llegar a las células diana. La entrada celular y la biodistribución es el segundo de los problemas, mientras que el tercero está representado por los efectos llamados no específicos: "Todas las células, cuando detectan un ácido nucleico mediante los sensores *toll-like receptors*, se creen atacadas por un virus, por lo que desencadenan un proceso inflamatorio".

### Liposomas útiles

La modificación química combate los tres problemas. Así, la célula no detecta la presencia extraña "y se puede aumentar su resistencia a las nucleasas". El paso más importante que queda por dar es la biodistribución, la conducción del fármaco por los tejidos: "Los mejores resultados se logran con nanopartículas de liposomas".

Las patologías que más pueden beneficiarse son, como indicaba Hernández, "las que se tratan con aplicaciones locales, como las oftalmológicas y las dermatológicas". Pero siempre hay sitio para novedades: el grupo de Ramón Eritja está desarrollando una formulación anal, "una especie de supositorio", para una enfermedad intestinal.

## TRASLACIONALIDAD, PERO EN DOS DIRECCIONES

El curso Genómica Aplicada a la Medicina Clínica celebraba su quinta edición. Nació, según explica Arancha Delgado, gracias a la labor del Ciber de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición y el Instituto Nacional de Bioinformática; este año el CiberBBN pone su granito de arena aportando ponentes: "Siempre ha estado dirigido hacia la biología computacional y la bioinformática, además de la

farmacogenómica, pero ahora parecía adecuado introducir la medicina regenerativa y la nanomedicina", concreta Delgado, para quien la investigación traslacional "no sólo requiere que el básico busque al clínico, sino viceversa". Por su parte, Allan Orozco aboga por una bioinformática traslacional en medicina y destaca las herramientas aportadas por el INB, "como Gepas Babelomics y Blast2go".