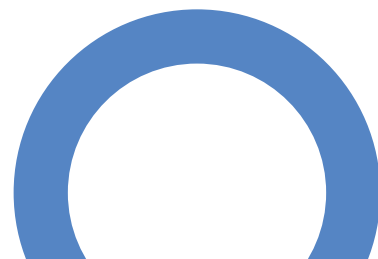
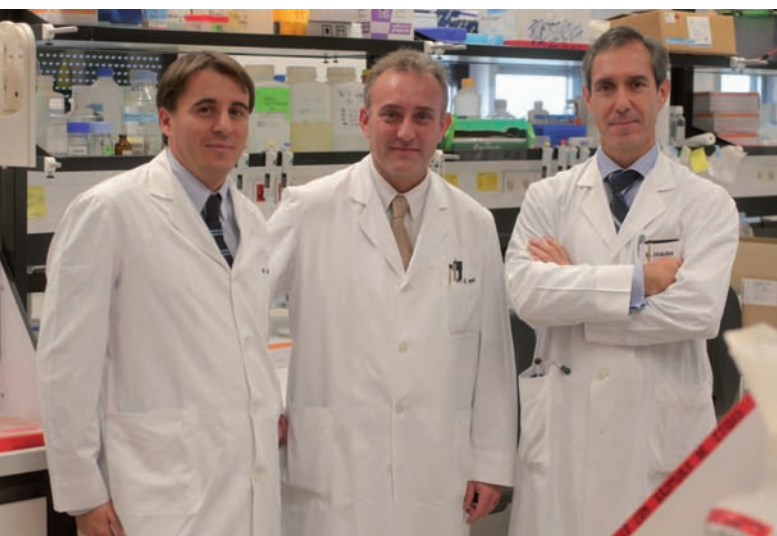


# Células madre adultas contra la diabetes mellitus tipo 1



La investigación se fundamenta en los resultados obtenidos por un equipo del Área de Terapia Celular de la Clínica en un ensayo en ratones NOD



Los doctores Miguel Barajas y Enrique Andreu, del Área de Terapia Celular, y el doctor Javier Escalada, investigador principal del ensayo y responsable de la Unidad de Diabetes.

**CUN ■** Un equipo de investigadores de la Clínica iniciará en breve un ensayo clínico fase I-II con células madre adultas obtenidas de la médula ósea del propio paciente, para tratar la diabetes mellitus tipo 1 autoinmune (DM1A) en sus fases más incipientes. Se trata de células mesenquimales, caracterizadas por su posibilidad de diferenciarse en distintos tipos celulares y por su acción inmunomoduladora o reguladora del sistema inmune. El objetivo general del ensayo radica en intentar “detener la agresión autonimune de la enfermedad, mediante el tratamiento con este tipo de

células madre”, describe el doctor Javier Escalada, investigador principal y responsable de la Unidad de Diabetes del Departamento de Endocrinología de la Clínica.

El ensayo se prolongará por espacio de un año en su fase inicial y se calcula que hasta 3 años para obtener resultados definitivos.

La investigación está coordinada por el CAIBER (Plataforma Española de Ensayos Clínicos), red de centros de investigación a la que pertenece la Clínica Universidad de Navarra junto a otros 39 centros de toda la geografía española, perteneciente al



El doctor Miguel Barajas (Terapia Celular) observa al microscopio el cultivo de las células madre adultas mesenquimales.

Instituto de Salud Carlos III. El trabajo ha sido cofinanciado mediante un fondo ICI (Investigación Clínica Independiente) del Ministerio de Sanidad, por la Clínica y el CAIBER.

Además del equipo de la Clínica que lidera el ensayo, en el trabajo participan también especialistas de los siguientes centros hospitalarios: Hospital Gregorio Marañón (Madrid), Hospital de Basurto (Bilbao), Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), Hospital Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), Hospital Clínico de Valencia y Hospital Universitario de Salamanca.

“Este proyecto pretende llevar a cabo la primera experiencia de investigación clínica

traslacional a partir de los resultados obtenidos con tratamientos celulares inmunomoduladores en modelos animales de diabetes. Por ello integra en un mismo proyecto un grupo de especialistas clínicos con investigadores del Área de Terapia Celular, dedicados a modelos preclínicos de esta enfermedad, y del Servicio de Bioquímica Clínica con dedicación a la biología de las células madre mesenquimales”, subraya el endocrinólogo.

**LA ENFERMEDAD Y SU CRECIENTE PREVALENCIA.** Las diabetes mellitus 1A es una enfermedad de origen autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas, generadoras de insulina. La eliminación de

estas células se produce por una reacción del sistema inmune contra sus propios islotes pancreáticos, estructuras que contienen las células beta del páncreas. Como se sabe, la insulina es la hormona encargada de facilitar que la glucosa en sangre penetre en las células y pueda así ser utilizada como fuente de energía y,

**Los primeros resultados clínicos podrían obtenerse en un plazo de 2 a 3 años.**

**La posibilidad de modificar el ataque autoinmune con un producto celular procedente del propio paciente supondría un enorme avance.**

por tanto, se ocupa de controlar los niveles de glucosa en sangre.

La diabetes mellitus 1 se manifiesta a edades tempranas y no ofrece sintomatología hasta que la enfermedad se encuentra en un estado muy avanzado. Estadísticamente representa entre el 5 y el 10% de todos los casos de diabetes mellitus. Su prevalencia en España se sitúa entre 12 y 20 casos por cada 100.000 habitantes, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia creciente en la incidencia de esta enfermedad.

Hasta la fecha, el tratamiento de este tipo de diabetes se fundamenta en la administración de insulina. El problema es que con el avance de la en-

PASA A LA PÁG. 20 >>

## ENSAYO CONTRA LA DIABETES

El tratamiento con células madre propias ha obtenido esperanzadores resultados en ratones. Permitiría a los pacientes con Diabetes Mellitus de tipo 1 liberarse de la dependencia a la insulina.

<<VIENE DE LA PÁG.19

fermedad la necesidad de aporte de insulina exógena aumenta. Para el tratamiento en origen de este tipo de diabetes se utiliza el trasplante de islotes pancreáticos, si bien ésta técnica presenta el inconveniente de la necesidad de medicación inmunosupresora para evitar el rechazo.

“Lo novedoso de nuestro ensayo es el tratamiento de este tipo de diabetes con células madre”, advierte el especialista. Los tratamientos convencionales de la enfermedad basados en el aporte de insulina, “si bien han experimentado interesantes novedades, con productos análogos a la insulina, siguen suponiendo la dependencia diaria de numerosas inyecciones”, describe. A pesar de las innovaciones, los tratamientos existentes a día de hoy “necesitan la intervención constante del paciente y precisan de una avanzada educación diabetológica”.

El protocolo que plantea el equipo de la Clínica para el tratamiento de la DM1A con células madre adultas mesenquimales, obtenidas de la médula ósea, puede constituir un nuevo procedimiento terapéutico para los pacientes diabéticos. “Además, —añade— esta estrategia presenta una ventaja adicional puesto que es posible extraer las células mesenquimales de la propia médula del paciente, expandirlas in vitro, para conseguir un número suficiente de células que nos permitan realizar más de un trasplante e implantarlas en el propio paciente”.

Según subraya el doctor Escalada, “la posibilidad de modificar el ataque autoinmune con un producto celular procedente del propio paciente supondría un enorme avance”. Para el especialista significaría “un importante paso en la búsqueda de tratamien-

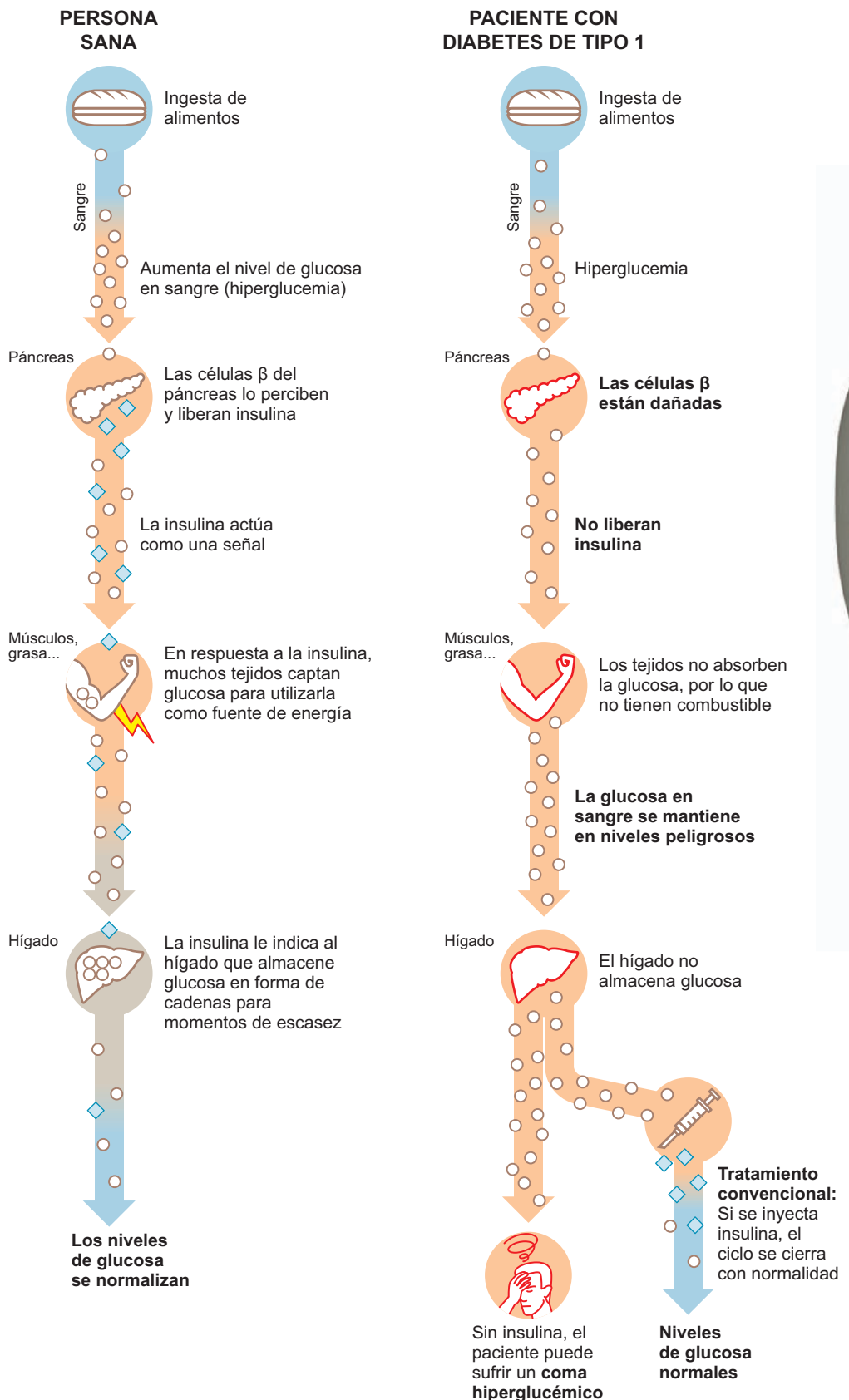
PASA A LA PÁG. 22 >>

### IMPORTANCIA DE LA INSULINA

○ **Glucosa:** azúcar, se obtiene al procesar alimentos

◇ **Insulina:** hormona que regula los niveles de glucosa en sangre

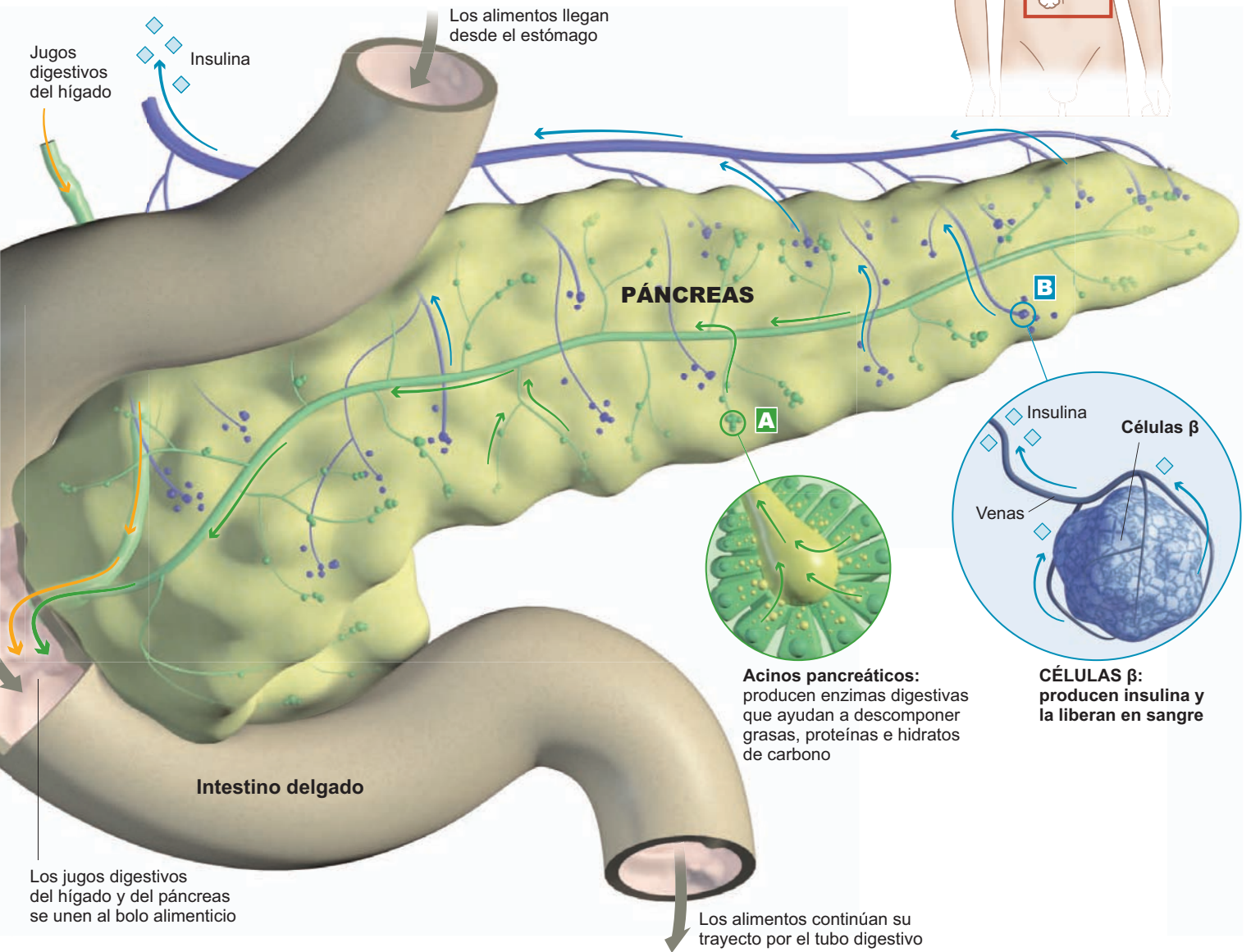
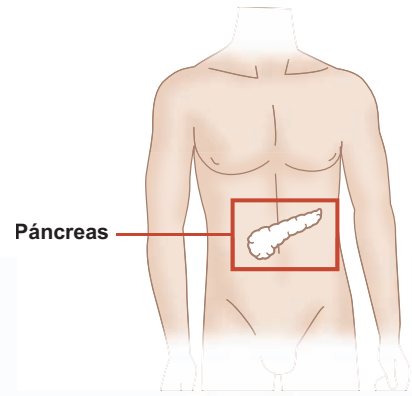
Nivel de glucosa en sangre:



## FUNCIONES DEL PÁNCREAS

Tiene una doble función:

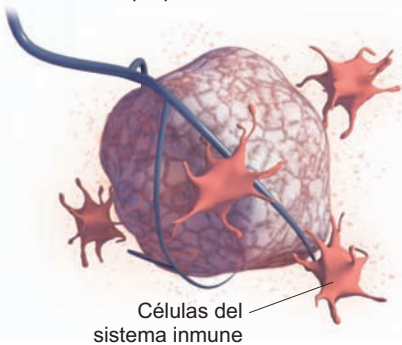
- A** → Segrega jugos digestivos al intestino delgado
- B** → Libera hormonas, como la insulina, a la sangre



## TRATAMIENTO EXPERIMENTAL

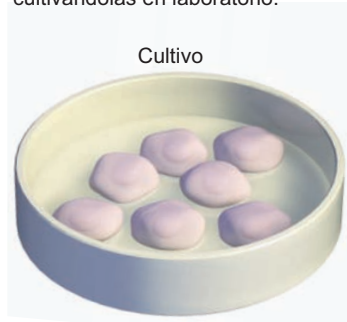
### 1 DIABÉTICOS DE TIPO 1

El sistema inmune está activado en exceso y ataca a las células β, que no funcionan bien.



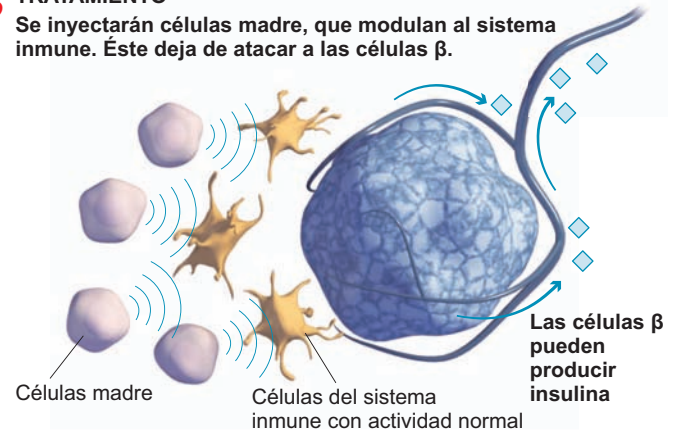
### 2 CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Se obtienen de una muestra de médula ósea del propio paciente, cultivándolas en laboratorio.



### 3 TRATAMIENTO

Se inyectarán células madre, que modulan al sistema inmune. Éste deja de atacar a las células β.





El tratamiento con células madre adultas se realizará mediante la inyección de una sola dosis.

<<VIENE DE LA PÁG.20

tos curativos para la enfermedad que a día de hoy es la principal causa de insuficiencia renal terminal y de ceguera en países desarrollados, así como causa importante de gasto sanitario”.

**EFICACIA EN UN 40% DE RATONES NOD.** La puesta en marcha de este ensayo clínico tiene su fundamento en los resultados obtenidos en un estudio preclínico por un equipo de investigadores del Área de Terapia Celular de la Clínica, dirigido por el doctor Felipe Prósper, con décadas de experiencia en la elabora-

**La investigación preclínica reveló que en el 40% de los ratones a los que se les daba una dosis de células mesenquimales la enfermedad se detenía.**

**Ya que hasta ahora no se han descrito tratamientos para la diabetes basados en células mesenquimales autólogas, los resultados serán de gran interés científico**

ción de tratamientos personalizados con células madre adultas para enfermedades autoinmunes.

Este equipo de Terapia Celular efectuó recientemente el estudio en ratones NOD, especie genéticamente propensa a desarrollar este tipo de enfermedad, la diabetes mellitus tipo 1 autoinmune (DM1A). “Observamos que esta enfermedad podía constituir una posible diana para poderla tratar con células mesenquimales, ya que es una enfermedad autoinmune en la que estas células madre adultas podrían resultar beneficiosas debido a sus importantes propiedades inmunomoduladoras”, advierte el doctor Miguel Barajas, especialista del Área de Terapia Celular de la Clínica y coordinador de esta línea de investigación sobre el tratamiento celular de la DM1A en modelo animal.

En la investigación preclínica comprobaron que en el 40% de los ratones a los que se les administraba una única dosis de células mesenquimales la enfermedad se detenía, y en los casos en los que se repetía la administración de estas células procedentes de otros ratones (heterólogas), la efectividad se producía en más del 50% de los individuos tratados.

Todo el procesamiento celular necesario puede llevarse a cabo en la Clínica gracias a las instalaciones del Laboratorio GMP de Terapia Celular, con las que cuentan muy pocos centros hospitalarios. El trabajo en modelo animal contó con la participación del Laboratorio de Inmunología del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra.

**CRITERIOS DE ADMISIÓN Y METODOLOGÍA.** El ensayo está dirigido a pacientes con diag-

nóstico reciente de DMI, mayores de 18 años, a quienes se haya diagnosticado la enfermedad hasta 6 semanas antes de participar en el estudio. Además, deben presentar niveles detectables de péptido C, indicativo de la existencia de reservas de insulina, y anticuerpos positivos de anticélulas beta del páncreas.

El tratamiento aplicado durante el ensayo consistirá en la extracción de células mononucleares de la médula ósea y plasma del propio paciente. Después se procederá al cultivo de las células mesenquimales en el laboratorio GMP (Good Manufacturing Practice o normas de buenas prácticas) de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra para elaborar con ellas una preparación que se administrará por vía intravenosa, inicialmente, en una única dosis. “Las complicaciones asociadas a estos procedimientos en las series publicadas son excepcionales, por lo que esperamos que resulte un tratamiento altamente seguro”, afirma el especialista.

Cada tres meses se realizará un muestreo sanguíneo para poder monitorizar y analizar la respuesta que se obtiene en cada individuo. Se realizarán unos test de estímulo (administración enteral de un preparado nutricional) y se irán extrayendo muestras en cada hospital de procedencia. Las muestras se remitirán a la Clínica Universidad de Navarra para su procesamiento, análisis y medición de parámetros bioquímicos e inmunológicos.

“Dado que hasta la fecha no se han descrito tratamientos para la diabetes basados en la utilización de células mesenquimales autólogas (del propio paciente), los resultados que se obtengan de este estudio serán de gran interés científico”, conviene el especialista.