

LA TERAPIA CELULAR EN LA MIRA

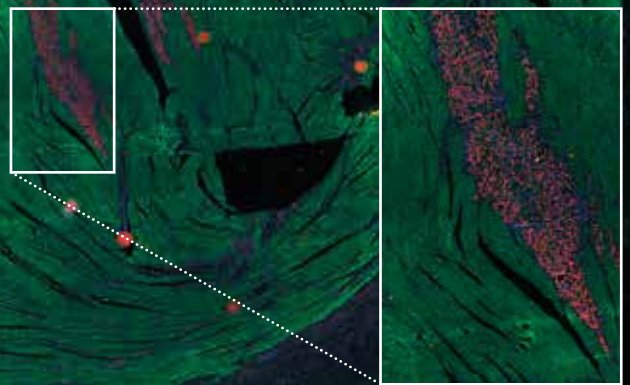


Imagen ensamblada a partir de fotografías del corazón de un cerdo: las células del animal están coloreadas en verde y los cardiomiocitos humanos en rosa y rojo (en el recuadro aumentado)

Una empresa brasileña modifica su plan de negocio y comienza a invertir en medicina regenerativa en busca de la cura de enfermedades para las cuales aún no se dispone de tratamientos

Suzel Tunes

Para todo investigador académico, el espíritu emprendedor requiere determinación, conocimiento de los riesgos y una buena dosis de valentía para hacer frente a los innumerables percances que aparecen en el camino. Cabe imaginar entonces los obstáculos que hay que superar cuando se decide abandonar un campo de actividad conocido para apostar por otro más complejo y con mayores retos. Esto es lo que les ocurrió a los creadores de la empresa paulista Pluricell Biotech. En 2014, menos de un año después de su fundación, esa *startup* biotecnológica obtuvo su primera financiación del Programa de Investigación Innovadora en Pequeñas Empresas (Pipe) de la FAPESP, para un proyecto destinado a la producción de cardiomiocitos humanos. Su objetivo, en ese entonces, era proveerles estas células, cuya función es hacer latir el músculo cardíaco, a investigadores académicos para la realización de pruebas *in vitro* de nuevos fármacos.

A casi nueve años de su creación, ahora la *startup* ha cambiado de rumbo. Ha sido rebautizada como LizarBio Therapeutics, el nombre que adoptó al iniciar su proceso de internacionalización en abril de 2021, y está centrada en evaluar el potencial de los injertos de cardiomiocitos para la regeneración del tejido cardíaco lesionado en las víctimas de infartos, por ejemplo. El objetivo de la compañía biotecnológica es intentar desarrollar terapias celulares para enfermedades que aún no tienen cura con los recursos actuales de la medicina, una meta mucho más ambiciosa que ofrecer células para la investigación de nuevos compuestos. En 2021 se le concedió un nuevo Pipe-FAPESP con esa perspectiva.

Este viraje en el plan de negocio es lo que el diccionario corporativo llama “pivotar”, término que proviene del inglés *pivot* (centro o eje), o dar un giro sobre su eje. Algunos comparan este cambio

de estrategia con el movimiento del pivote de los jugadores de baloncesto que, mientras mantienen un pie en el suelo, como una base fija, rotan su cuerpo en busca de la mejor jugada. La base, en este caso, fue el objeto de estudio del biólogo Diogo Biagi, uno de los fundadores de Pluricell, en su doctorado, realizado entre 2011 y 2014.

Para investigar los cambios que se producen en las células cardíacas de los individuos con cardiopatías, Biagi utilizó células de la piel de los pacientes con el objetivo de generar células madre de pluripotencia inducida, similares a las células madre embrionarias, y luego las transformó en cardiomiocitos. El doctorado fue realizado con una beca de la FAPESP en el Instituto del Corazón (InCor) del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (HC-FM-USP).

La tecnología para la producción de las llamadas células madre de pluripotencia inducida (iPSC) fue desarrollada y publicada en 2007 por el científico japonés Shinya Yamanaka, quien obtendría el Premio Nobel de Medicina cinco años después. Las aplicaciones principales de esta tecnología, según Biagi, han sido el modelado de enfermedades y el desarrollo de nuevos fármacos. Las células iPSC obtenidas de los pacientes se convierten en modelos experimentales que les permiten a los científicos observar el comportamiento del tejido celular enfermo y su reacción a nuevos compuestos.

Por eso, cuando Biagi y dos colegas –el biólogo Marcos Valadares y el cardiólogo Alexandre Pereira, quien ya no forma parte de la empresa– fundaron Pluricell, la producción de células madre de pluripotencia inducida para los laboratorios de investigación brasileños parecía ser la vocación natural de la empresa. El fisiólogo José Eduardo Krieger, supervisor de Biagi en su doctorado y director del Laboratorio de Genética y Cardiología Molecular del InCor, desconfiaba de esa decisión. “El modelo de negocio inicial me pareció extraño.

Querían vender células, pero no había un mercado para eso. Ahora están en el área que creo que es la más correcta, la regeneración”, dice el investigador, uno de los pioneros en Brasil en el estudio de las células madre para la regeneración cardíaca, iniciado en la década de 2000.

Los socios de la *startup*, que hoy cuenta con 10 investigadores, seis de ellos doctores, pronto arribarían a la misma conclusión. “La decisión de pivotar se produjo a finales de 2017, cuando llegamos a la conclusión de que el mercado de la investigación en este campo es pequeño y está muy atomizado, incluso a nivel mundial”, relata Valadares, CEO de LizarBio. “Nos dimos cuenta de que podríamos agregar más valor adentrándonos en la medicina, entregando el producto al paciente en lugar de dárselo al investigador”.

El caso es que con el cambio de ruta, la *startup* dejó de ofrecer productos al mercado de la investigación médica y perdió su única fuente de ingresos. Optó por mantenerse a la vanguardia del incipiente campo de la medicina regenerativa en Brasil, contando únicamente con los recursos obtenidos en las agencias de financiación e inversiones del sector privado. En 2019, recibió 1 millón de dólares de la empresa Libbs Farmacéutica para las investigaciones centradas en la terapia celular regenerativa destinada a las enfermedades cardiovasculares y, en 2021, otros 2 millones de reales de una oficina de inversiones cuyo nombre prefieren no revelar. De la FAPESP, ya ha obtenido la aprobación de ocho proyectos Pipe, por un total de unos 4,5 millones de reales.

A la apuesta por la terapia celular para la regeneración cardíaca le siguió el proceso de internacionalización de la *startup*. Una de las colaboraciones ha sido entablada con el neurocientífico brasileño Alysson Muotri, de la Universidad de California en San Diego (EE. UU.), quien utiliza células madre pluripotentes para estudiar el síndrome de Rett, una enfermedad neurológica causada por una mutación genética que afecta principalmente a las niñas.

“Los niños que padecen el síndrome de Rett comienzan a mostrar signos de retraso en el desarrollo ya en sus prime-

ros años de vida. Suelen tener problemas motrices y presentan dificultades para el habla y la comunicación”, dice la bióloga Estela Cruvinel, gerente de proyectos en LizarBio. “Es un cuadro similar al del autismo”.

A partir de las iPSC, Muotri desarrolla organoides cerebrales, modelos celulares tridimensionales del tamaño de un guisante que imitan el comportamiento del cerebro humano. En estos minicerebros, ha estado investigando medicamentos para el síndrome de Rett, que aún no tiene una cura ni se dispone de un fármaco específico. “Conocí al personal de Pluricell hace algún tiempo y quedé impresionado con el equipo. La conexión entre nosotros acabó siendo inevitable y a continuación se creó LizarBio, incorporando mis investigaciones sobre el síndrome de Rett y otras enfermedades neurológicas”, informa el neurocientífico, cofundador de la nueva empresa.

Con la mira puesta en una posible terapia futura para el síndrome de Rett, los investigadores están diferenciando las iPSC en células gliales, un conjunto diverso de células que se encuentran en el cerebro y en otros órganos del sistema nervioso central, afectados por la enfermedad. “En el laboratorio de Alysson se ha dado inicio a los ensayos con células madre pluripotentes en ratones. Los primeros resultados estarían saliendo en los próximos meses”, informa Cruvinel.

OBSTÁCULOS Y RETOS

La empresa, incubada desde su creación en el Centro de Innovación, Emprendimientos y Tecnología (Cietec) de la USP, pretende trasladarse pronto a una sede propia. “La próxima ronda de inversiones tiene como objetivo conseguir un lugar más amplio”, dice Valadares. Los nuevos recursos también se utilizarán en estudios que evaluarán la capacidad de los cardiomiocitos para aliviar la insuficiencia cardíaca, que se encuentran en una fase más avanzada que los realizados con las células del tejido nervioso.

Según Biagi, la financiación obtenida del Pipe, etapa II, contempla la primera fase del proyecto para evaluar el potencial de injerto de los cardiomiocitos en el tejido cardíaco, que es la producción y multiplicación de células a gran escala. “La etapa siguiente, consistente en la evaluación de los cardiomiocitos en cerdos, aún depende de las inversiones, que esperamos obtener pronto”. La empresa ya ha realizado los test iniciales para validar la metodología que se utilizará en las pruebas preclínicas, para las que se necesitarán ocho cerdos, la mitad de los cuales recibirán células madre y la otra mitad se utilizarán como control.

En las pruebas realizadas con ratones se obtuvieron resultados prometedores, descritos en un artículo publicado en la revista *Journal of Personalized Medicine* en abril de 2021. “Las células injertadas





El trabajo en el laboratorio: una de las investigadoras muestra láminas histológicas del corazón de un cerdo (a la der.) mientras que otra examina células cardíacas humanas producidas a partir de las células iPS

Sanitaria [Anvisa] publicó la RDC [Resolución de la Dirección Colegiada] 338 que regula el registro de productos para terapias avanzadas”, celebra.

En Japón, el gobierno permite los ensayos clínicos con iPSC desde 2013. Varios grupos de investigación de otros países siguen buscando una terapia celular eficaz. “Los resultados alentadores de las investigaciones están atrayendo más financiación de las empresas. Cuando el riesgo disminuye, los capitales privados aparecen”, reflexiona Krieger.

Todavía no hay garantías de que la terapia regenerativa esté disponible para el tratamiento a corto plazo. Así opina la biomédica Marimelia Aparecida Porcionatto, docente de biología molecular en la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp) e investigadora del Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología en Medicina Regenerativa (INCT-Regenera), una red de investigación conformada por 28 laboratorios asociados de diferentes instituciones. “Todo el proceso de desarrollo puede demorar 10 ó 20 años, es difícil predecirlo”, dice. “Ha habido muchos avances desde la década de 2000, cuando los laboratorios empezaron a estudiar más activamente las células madre mesenquimales, extraídas de tejidos adultos. Se pensaba que iban a solucionar todos los males, pero no ha sido así”.

Las células madre mesenquimales no se han mostrado eficaces para la regeneración cardíaca, por ejemplo. “Hoy en día sabemos que su papel tiene más que ver con la inmunomodulación, reduciendo la inflamación en el lugar”, subraya Porcionatto. Aun así, pueden cumplir un rol importante en la reparación del corazón enfermo. Krieger coincide: “Es una técnica nueva, con un gran potencial de proporcionar una mejoría, pero no es milagrosa”.

Ahora que las esperanzas se centran en las células madre pluripotentes inducidas, los investigadores de LizarBio saben que, además de enfrentarse a los retos técnicos, económicos y legales de la investigación, también tienen que vérselas con la expectativa al respecto de los resultados. “Sabemos el tiempo que se necesita para desarrollar las cosas y estamos planificando bien cada etapa”, concluye Valadares. ■

propiciaron una mejoría de la función cardíaca, aunque todavía no se ha podido confirmar cuántos de los cardiomiocitos injertados quedaron retenidos en el corazón”, dice Biagi. Y espera obtener esta respuesta en el estudio con cerdos, que tienen un músculo cardíaco de tamaño similar al de los seres humanos.

Según Krieger, este es uno de los principales cuellos de botella en la investigación de la regeneración cardíaca. “Hemos conseguido producir cardiomiocitos en el laboratorio. El problema es cómo hacer llegar estas células al corazón para que se incorporen al órgano y funcionen correctamente”. El fisiólogo explica que el cardiomiocito fabricado a partir de células madre todavía es una célula inmadura. Ofrece la ventaja de una mayor capacidad de proliferación –condición necesaria para la regeneración del tejido cardíaco–, pero como contrapartida tiene el riesgo de rechazo de las células injertadas o la aparición de arritmias. “El funcionamiento cardíaco es rítmico; las células tienen que trabajar juntas”, explica Krieger.

Otro reto es la cantidad de células que hay que producir para el tratamiento experimental. Mientras que en la investigación con ratones se inyectaron unos diez millones de cardiomiocitos, la prueba con cerdos requiere algo así como mil millones. La cifra es similar a la que pierde un ser humano cuando sufre un infarto.

En LizarBio aún se está investigando la cantidad óptima de células que deben injertarse en el tejido cardíaco.

Para dominar la producción a escala, la empresa firmó un convenio con el Instituto de Investigación Tecnológica (IPT, por sus siglas en portugués), de la gubernación de São Paulo, a través del Programa de Posgrado Interunidades en Biotecnología de la USP. Bajo la dirección de la investigadora Patricia Leo, del IPT, la bióloga Sirlene Rodrigues, del equipo de LizarBio, desarrolla en su maestría, financiada por la FAPESP, un proyecto centrado en el cultivo, la multiplicación y la diferenciación de células iPS en cardiomiocitos. El objetivo de la asociación con el IPT es intentar dominar el nuevo proceso de escalado de la producción, que podría llegar a traducirse en una disminución del costo de producción de los cardiomiocitos.

En cuanto a la regulación del uso de células madre –otro obstáculo para la medicina regenerativa–, Brasil ha logrado avances importantes en los últimos años, resalta Valadares. “Hasta 2018 no existía un marco regulatorio formal que permitiera el registro de productos para terapias avanzadas”, dice. “En febrero de 2020, la Agencia Nacional de Vigilancia

Los proyectos y el artículo científico consultados para la elaboración de este reportaje figuran en una lista en la versión online de la revista.