

# Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas. CIEMAT

## "La conciencia social sobre enfermedades como la anemia de Fanconi se está despertando"

### Juan Antonio Bueren es el responsable del área de Hematopoyesis del CIEMAT

A pesar de que la anemia de Fanconi se descubrió a finales de los años 20, era muy difícil, hace unas décadas, encontrar grupos de investigación consolidados que se dedicarían a desarrollar tratamientos y más aun que vislumbrarían la posibilidad de curarla. Hoy, uno de estos esperanzadores grupos en el área de la terapia génica es el que dirige el investigador Juan Antonio Bueren, al frente del área de Hematopoyesis del CIEMAT.



Juan Antonio Bueren Roncero

### Santiago Sánchez Martín

En el año 1927, el pediatra suizo Guido Fanconi describió por primera vez una enfermedad que se caracterizaba por un fallo de la función de la médula ósea y el desarrollo de anomalías como malformaciones físicas externas e internas y manchas en la piel, lo que significaba para los afectados, especialmente niños, problemas de desarrollo, aplasia medular (desaparición de las células encargadas de la producción de sangre en la médula ósea) y una alta predisposición a generar tumores. Esta enfermedad se denominó anemia de Fanconi. En su día afectaba a muy pocas personas y afortunadamente mantiene hoy la frecuencia, aproximadamente unas 120 en nuestro país, por lo que aún es catalogada como enfermedad rara.

Con respecto a la anemia de Fanconi, aunque siga siendo una enfermedad de difícil tratamiento y de gran sufrimiento y desconcierto para pacientes y familiares, lo que sí ha cambiado es la información de la que se dispone, la implicación entre investigadores, clínicos y familiares, y sobre todo, la aparición de posibilidades de combatirla con éxito. Hasta el momento el tratamiento fundamental para estos pacientes es el trasplante de células madre procedentes de la médula ósea, o de la sangre del cordón umbilical. Pero en los últimos años la terapia génica ha aportado una esperanza sólida a la curación de esta patología.

Uno de los artífices de esa esperanza es Juan Antonio Bueren, un especialista reconocido internacionalmente, que dirige el Programa de Terapia Génica de Células Hematopoyéticas en el Ciemat, que según nos cuenta trabaja en la actualidad con el objetivo de "poder curar el problema hematológico, que es el más importante que tienen estos pacientes, a través de terapia génica. Ya hemos desarrollado vectores virales que portan alguno de los genes de Fanconi, hemos caracterizado cuáles son los genes de Fanconi que están en la mayor parte de los pacientes españoles,



Juan Antonio Bueren

y basándonos en eso trataremos de corregir sus células madre para que puedan curarse del problema hematológico”.

## **Terapia génica**

Esta situación es un gran paso para el tratamiento mediante terapia génica que, no obstante, precisa de otros sucesivos que pueden estar extraordinariamente cerca. “Lo primero que hay que hacer para que esto pueda llegar a ser una realidad es fabricar un vector de grado clínico y para esto tenemos un acuerdo con un grupo francés, para crear ese vector en París, que confiemos se pueda poner en marcha para el próximo año”, nos anuncia.

La terapia génica consiste en extraer células madre de la médula, corregir la anomalía en el gen afectado y reimplantarlas en el organismo del paciente. No será siempre la intervención más probable, pues se considerará antes el trasplante de médula. En cualquier caso, es una valoración que parte de los especialistas clínicos, pues no todos los afectados pueden ser candidatos a una intervención en sus genes. “Uno de los inconvenientes que puede tener un paciente para que se trate por terapia génica es que su médula ósea no posea un número suficiente de células madre que puedan ser extraídas, corregidas y luego reimplantadas. Pero entre las ventajas de esta terapia hay una fundamental y es que las células madre para el trasplante proceden del propio paciente, por lo que no habría reacciones de rechazo entre los tejidos del donante y los tejidos del paciente”. Esta aportación, en el terreno de las ventajas, supone superar la difícil tarea de encontrar donantes óptimos de médula para las intervenciones. “El donante ideal es un hermano histocompatible del paciente. También existen registros y bancos de donantes que se presentan como alternativas eficaces para el trasplante”.

## **Enfermedad monogénica**

La anemia de Fanconi es una enfermedad genética, que se da por defectos o mutaciones en una familia de trece genes. Pero tiene un carácter monogénico, porque con que cualquiera de estos trece esté afectado en los dos alelos, va a producir en el paciente una anemia aplásica y una alta probabilidad de desarrollar tumores. Para que una persona desarrolle esta anemia ha tenido que recibir de sus padres dos genes mutados, uno por cada progenitor. Los padres no han presentado esta enfermedad por que el gen es recesivo y tienen que coincidir los dos alelos.

Al estar localizada en un solo gen hace mucho más eficaz y abordable el tratamiento mediante terapia génica. “Hay ya evidencias incuestionables de que la terapia génica ha curado pacientes con inmunodeficiencias severas combinadas. Por ejemplo, en el caso de los niños burbuja, en la de los genes ADA, y X1-SCID y en la granulomatosis crónica. El problema es que uno de estos ensayos se ha observado que el vector que se utilizó ha generado efectos adversos severos. Lo que en estos ensayos clínicos ya se está haciendo es cambiar el vector. Es evidente que la estrategia funciona, pero hay que utilizar un vector más seguro. En este momento, nosotros estamos haciendo uso de una segunda generación de vectores virales en los ensayos preclínicos”.

Hace seis años, en el Ciemat, para esta investigación, se partió de modelos de ratones knock-out en las proteínas de Fanconi, es

decir, de ratones a los que se ha eliminado la proteína codificada por ese gen. Por una parte estudiaron las consecuencias de la mutación de esos genes sobre células hematopoyéticas y, por otro, se lograron los conocimientos para manipular las células madre e introducir un gen que es deficiente. Luego los avances en la investigación no se dieron todos en el laboratorio. Otros definitivos, tuvieron que ver con crear una red nacional para investigar en la anemia de Fanconi, con los que se ha potenciado la colaboración entre investigadores clínicos y básicos, y así lo que en principio se empezó a hacer con ratones experimentales, hoy lo pueden hacer con muestras de pacientes.

“Todas estas son enfermedades monogénicas que afectan a células de la sangre. Los primeros logros en este campo se están dando gracias a la experiencia de los clínicos han tenido con el trasplante de células madre de la médula ósea hoy en día sabemos caracterizar, purificar, manipular, sabemos meter genes siempre en células madre de la médula ósea. De los logros en la sangre, se están transciendo a otros tejidos, por ejemplo en la piel, y progresivamente esto se va a ir transmitiendo a otras enfermedades “raras”. Lo que estamos haciendo es seguir los pasos de lo que otros han hecho antes con enfermedades monogénicas, principalmente con inmunodeficiencias. Europa en esto es pionera, incluso teniendo en cuenta que en los Estados Unidos se han invertido muchos más recursos. El trabajo que se ha hecho en Europa con enfermedades monogénicas ha sido muy bueno.”

### **Por qué el Ciemat**

El Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas se ha dedicado tradicionalmente a la investigación en el campo de la radiaciones ionizantes y en general en al campo de la radioactividad. En este sentido, uno de los efectos más perniciosos que una persona puede sufrir por una exposición excesiva a la radioactividad -casos que tienen que ver tratamientos de quimio y radioterapia en el tratamiento del cáncer o como el del accidente nuclear de Chernobil- es que sus células madre pueden desaparecer y, como consecuencia de ello, dejan de tener células en la médula ósea que se encarguen de producir sangre, lo que se conoce por aplasia medular. Por ahí, se vincula la investigación con células madre hematopoyéticas con el CIEMAT. También, porque el propio Juan Antonio Bueren coordinó hace una década un proyecto europeo, denominado, *Nuevas aproximaciones al tratamiento del daño por irradiación*, en el que colaboraban media docena de laboratorios especializados en el trabajo con radiaciones ionizantes. “Desde hace muchos años nosotros veíamos las células madre hematopoyéticas como algo que había que proteger de agentes fenotóxicos y radiactivos, pero comprender cómo funcionan las células madre nos llevó a darnos cuenta de que no sólo podíamos trabajar en esa línea, que se sigue manteniendo, sino que pensábamos que sabíamos bastante sobre células madre para trabajar no sólo para protegerlas sino también en utilizarlas para curar. Y por aquí empezamos a ver si podíamos aprender a manipularlas genéticamente, en el sentido de poder transferir genes que estén dañados en nuestras células madre”.

El vínculo con la anemia de Fanconi, en concreto, tuvo que ver también con otro proyecto europeo. En el CIEMAT, hace siete años tenían desarrollado un procedimiento que permitía generar médula ósea humana y sangre humana, a través del trasplantes de células humanas de la médula en ratones inmunodeficientes.

Su experiencia de hematopoyesis en modelos animales posibilitó que participaran en un proyecto europeo que tenía que ver con la terapia génica de la anemia de Fanconi. "Entonces vimos lo que estaban haciendo por ahí fuera lo mejores grupos de investigación en anemia de Fanconi, entramos en contacto con oncólogos pediatras y otros grupos investigadores, y pensamos que por qué no hacer en España lo que están los mejores grupos en otros países, que no es otra cosa que trabajar en conjunto clínicos y básicos. Y también a partir de ahí empezamos a ponernos en contacto con las familias con afectados con Fanconi, se creó una asociación y celebramos congresos en los que nos reunimos todos".

El pasado mes de junio se celebró el cuarto congreso en Santander, en el que participaron especialistas de todo el mundo y también las familias. Quizá por ser esta una enfermedad con baja incidencia entra la población permite un contacto más estrecho en la larga línea que va desde el investigador básico hasta el propio paciente. Todos se necesitan y aparentemente se aprecia un compromiso y un contacto entre todos ellos, que hace que funcionen como un equipo que rema en la misma dirección.

### **Las enfermedades raras también existen**

Entre las partes que hacen posible el desarrollo exitoso de la investigación se está consiguiendo implicar también a actores fundamentales como empresas, administraciones y sociedad. Según Juan Antonio Bueren "afortunadamente, la conciencia social de estas enfermedades se está despertando. En estos últimos tres años, ha habido una llamada de atención a las administraciones para que se atienda a estas enfermedades. El interés para las empresas farmacéuticas es modesto, son muchísimas las enfermedades raras que hay, que afectan cada una de ellas a muy pocos pacientes, y así otras patologías como el cáncer, que desgraciadamente afectan a muchas personas, es un objetivo mucho más rentable para las empresas farmacéuticas. Pero ahora hay casos, como el de Gen Science, que fabrica vectores para algunas enfermedades raras, lo que es muy importante, porque en estas patologías los tratamientos son extraordinariamente caros. Pero está claro que son enfermedades que durante mucho tiempo se han dejado de lado de empresas y administraciones". Como nos señala el propio Bueren, en el caso de las administraciones, también se han dado pasos importantes en estos últimos años. Es el caso de la creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, en el que trabajan más de cuarenta grupos, dentro del Instituto de Salud Carlos III. "Uno de estos grupos trata sobre enfermedades de baja prevalencia relacionados con inestabilidad cromosómica como es el caso de la Anemia de Fanconi, y ahí estamos varios grupos, algunos de los que antes estábamos en la Red nacional de Investigación cooperativa de la anemia de Fanconi. No todos están, quizá por menor impacto de sus publicaciones, pero yo espero que pronto los integre también el Instituto, porque están haciendo una gran labor. Es muy importante que la administración haya entendido su papel decisivo en el desarrollo de la investigación de este tipo de patologías".

### **Otras investigaciones**

En el laboratorio de Hematopoyesis del Ciemat se trabaja también en otras líneas de investigación dentro de la terapia celular. Una de ellas está integrada dentro del cuarto plan de la Comunidad de

Madrid PRICIT. En este caso, además de la Comunidad de Madrid, cuenta con financiación de la fundación Marcelino Botín y con la colaboración de la empresa de biotecnología Celeris. En este programa varios laboratorios madrileños están trabajando con células madre mesenquimales de origen adipocítico – el tipo adiposo de tejido conectivo del organismo embrionario- y hace dos años presentaron una patente para la utilización de estas células en el tratamiento de problemas derivados del trasplante alogénico de células madre. “Creemos que las células madre mesenquimales de origen adipocítico van a tener una gran aplicabilidad en el futuro, que de aquí puede salir una línea de investigación muy interesante en los próximos años”.

Mientras tanto, los grandes logros están más próximos en el tiempo en el caso de la terapia génica de la anemia de Fanconi.

# Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas. CIEMAT

## **CENTRO**

**Departamento de Investigación Básica. División Hematopoyesis.**

## **Líneas de Investigación**

Sistema hematopoyético; formación de la sangre; células animales; cultivos celulares; ingeniería genética; mutaciones genéticas; xenobióticos.

## **Personal**

Investigador: Juan Antonio Bueren Roncero

---

### **Datos de Contacto:**

**Dirección:** Avenida Complutense, 22  
28040 Madrid

**Teléfono:** 91 3466518

**e-mail:** [juan.bueren@ciemat.es](mailto:juan.bueren@ciemat.es)