

**INVESTIGACIÓN EN NANOTERAPIAS E
INGENIERÍA TISULAR EN EL CIBER-BBN**
Mesa Redonda sobre:
Avances en la investigación en Salud.
Terapias Avanzadas

XVI Congreso Nacional de Hospitales

Cáceres 4 de Junio de 2009

Manuel Doblaré

Director Científico del CIBER-BBN

HACIA NUEVOS CONCEPTOS DE MEDICINA (LAS 4 Ps)

PERSONALIZACIÓN



PREVENCIÓN



PREDICCIÓN



PARTICIPACIÓN



NIH Brochure 2009

Centrada en paciente vs. Centrada en enfermedad

Nueva aproximación

Prueba-error	Basada en la evidencia
Extensa y abierta	Estrecha y segmentada
Generalista	Focalizada y especializada
Efectos adversos significativos	Mínimamente invasiva
Las ómicas como ciencia	Las ómicas como clínica
Terapias de ataque	Terapias regenerativas
Tecnologías como apoyo	Tecnologías integradas
La I+D como ayuda externa	La I+D componente esencial

EL CIBER-BBN



- El **CIBER-BBN** es uno de los nueve Centros de Investigación Biomédica en Red, creados por el Gobierno de España (ISCIII), en el ámbito de la Biomedicina y Ciencias de la Salud.
- Los CIBER son instituciones de investigación, con personalidad jurídica propia, cuya misión es la de promover investigación en una patología específica, problema y/o tecnologías relacionadas con la salud consideradas estratégicas para el Sistema Nacional de Salud.
- Está compuesto por grupos de diferentes instituciones cuyas líneas de investigación se identifican con el ámbito de actuación del CIBER y que se coordinan entre sí dentro de un Programa de Investigación Común, Propio y Específico que integra investigación básica, clínica y tecnológica.

MISIÓN Y VISIÓN

- **MISIÓN:** Realizar una **investigación de calidad** cuyos resultados contribuyan a la **mejora de la asistencia sanitaria** ofrecida al paciente y a la **creación de riqueza** en el país mediante la transferencia de resultados de investigación a la industria, así como fomentar la **proyección en su ámbito de actuación** y la participación en programas de desarrollo competitivos a nivel internacional.
- **VISIÓN:** Ser un referente de la investigación e innovación a nivel estatal e internacional, posicionándose como **líder en la investigación sobre avances tecnológicos y su traspaso a la práctica clínica.**

OBJETIVOS

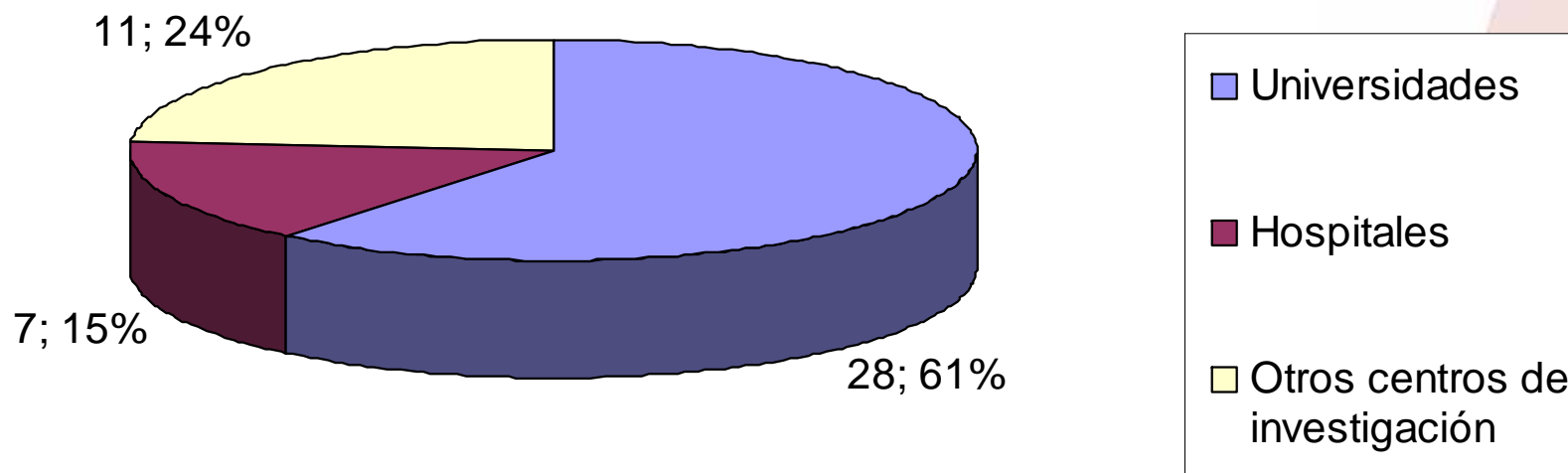
- **Incrementar las capacidades de investigación de los grupos componentes** (compartición de recursos, coordinación y el fomento de sinergias).
- **Potenciar un mayor y mejor uso de las tecnologías avanzadas en el Sistema Nacional de Salud.**
- **Mejorar el nivel tecnológico de la industria nacional** en este sector.
- **Favorecer la aparición de especialistas con un alto nivel de formación en tecnologías para la salud.**
- **Aumentar la presencia española en los foros** de decisión y redes de investigación **internacionales** en este ámbito.

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

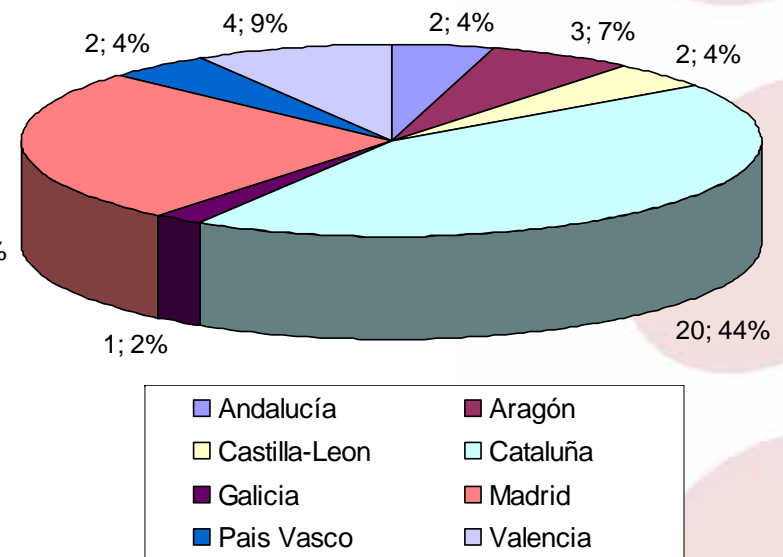
- **Descriptores Oficiales:** Telemedicina; Técnicas de Imagen Molecular en Medicina; Ingeniería Tisular, Nanoestructuras y Liberación de Fármacos; Nanopartículas Biocompatibles; Nanosensores Biológicos; Nanomáquinas y Nanorobots Implantables para Diagnóstico Biomédico.
- Se han seleccionado tres **áreas de investigación:**
 - Bioingeniería e Imagen Biomédica
 - **Biomateriales e Ingeniería Tisular**
 - **Nanomedicina**

Recursos

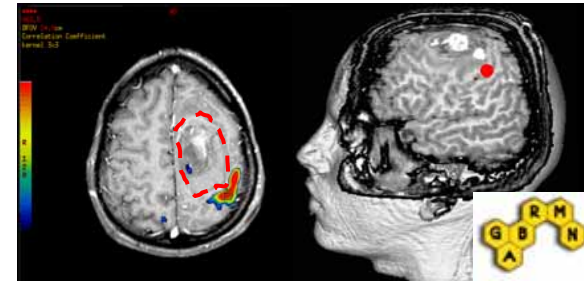
- 47 grupos (+ 3 asociados) seleccionados en tres convocatorias entre más de 200 solicitudes.
- Alrededor de 350 doctores pertenecientes a 27 instituciones distintas que conforman el consorcio.
- Alrededor de 200 nuevos contratos (60% postdocs)



Recursos



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



En Bioingeniería e Imagen Biomédica

*Grupo de Investigación en
Aplicaciones Biomédicas de
la RMN.UAB*

- **Diagnóstico multimodal** (imagen multimodal, integración entre imagen y señales biofísicas, modelado funcional de tejidos y órganos vivos).

OBJETIVOS: i) Obtención de diagnósticos más precoces, precisos, rápidos y fiables; ii) Monitorización remota de pacientes con reducción de las estancias hospitalarias y de los desplazamientos de los pacientes (mayor calidad de vida para los mismos); iii) Incremento de los tratamientos ambulatorios. Ahorro en costes de hospitalización y tratamientos; iv) Reducción de los tiempos de espera para la asistencia sanitaria; v) Desarrollo de herramientas para medicina personalizada; vi) Mejora en el acceso a la información y agilización en la interpretación de datos, ayudando a reducir los errores médicos.

- **Dispositivos biomédicos inteligentes** (telemonitorización, biosensores controlados, liberación automatizada de fármacos, sistemas de apoyo a la decisión, cirugía virtual y guiada por imagen).



OBJETIVOS: i) Dispositivos de respuesta rápida, fiable y de bajo coste; ii) Dispositivos multiplexados, adaptados a sistemas PoC (point-of-care) y con inteligencia para la determinación de las acciones terapéuticas y la interpretación de los datos de monitorización; iii) Dispositivos miniaturizados, automatizados (μ TAS, “Micro-total analysis” or “lab-on a-chip” systems), con una alta capacidad de procesamiento de muestras (high-throughput screening capabilities), y multifuncionales; iv) Ubicuidad, interoperabilidad e invisibilidad de las interfaces; Inteligencia ambiental: redes de sensores, entornos sanitarios inteligentes, sensores vestibles, integración con historia clínica, técnicas para la extracción de conocimiento.

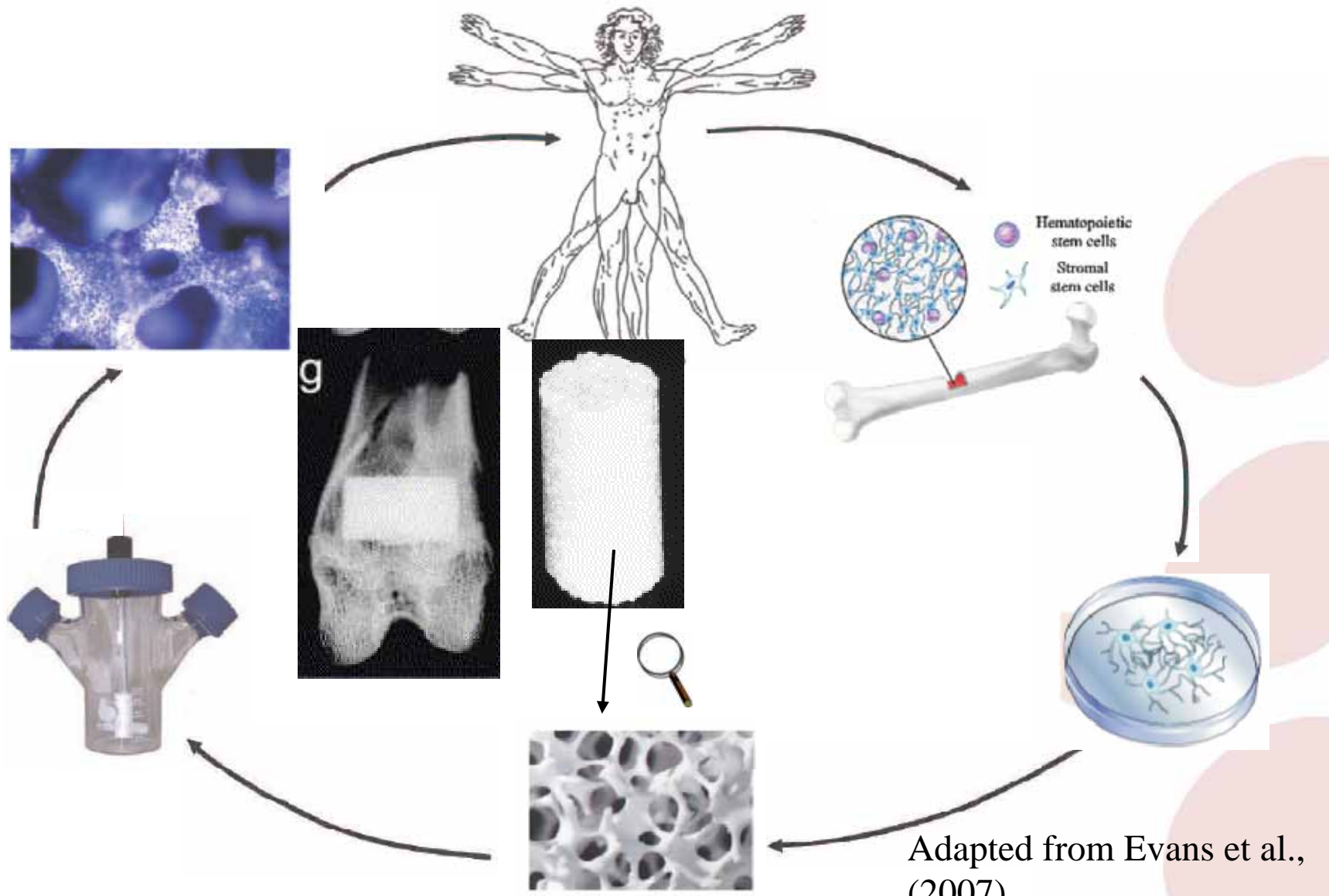
BIOMATERIALES E INGENIERÍA TISULAR



Tissue Engineering
Robert Langer* and Joseph P. Vacanti

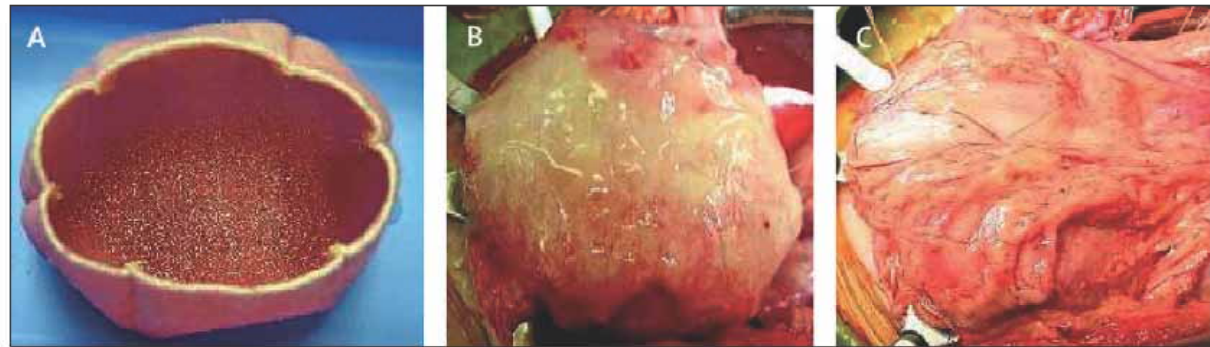
“... is an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences towards the development of biological substitutes that restore, maintain, or improve organ or tissue function (Skalak and Fox, 1988).”

SCIENCE • VOL. 260 • 14 MAY 1993

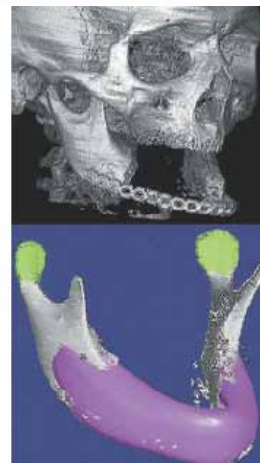


Algunos casos de éxito.

Atala et al., (2006)



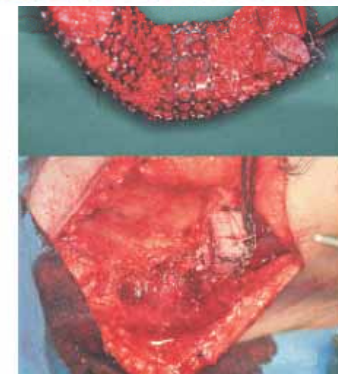
Cao et al., (1997)



(a)



(b)



(c)

Warnke et al., (2004)

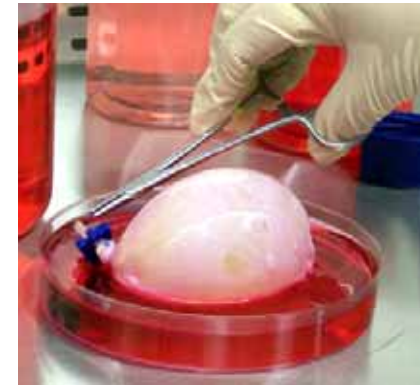
Todavía estamos lejos de su aplicación clínica rutinaria:

- *S.Y. Chung. Bladder tissue engineering: a new practical solution?. The Lancet 36:1215-1216, 2006.*
- *Tissue engineering is an immature and young field (Curtis and Riehle, 2001).*
- *Tissue engineering has yet to prove itself economically viable (Fauza, 2003).*
- *D. Williams. Benefit and risk in tissue engineering. Mat. Today 7:24-29, 2004.*

Sin embargo:

- ***Given the scientific promise, potential social impact, and the young age of the field, many believe that it should be only a matter of time until tissue engineering reaches the main stream of surgical practice (Fauza, 2003).***

La asociación de agencias americanas relacionadas con la salud identifica las siguientes prioridades en Ingeniería de Tejidos:



- *Obtención de conocimiento de las bases biofísicas y las condiciones químicas y biológicas que controlan el ensamblado celular y la formación y comportamiento funcional de tejidos.*
- *Identificación y validación de biomarcadores que puedan utilizarse en constructos de ingeniería de tejidos y ensayos high-throughput para recolección de datos multiparamétricos y su correlación con resultados biológicamente significativos.*
- *Desarrollo de técnicas de imagen y no destructivas para validación de técnicas de ingeniería tisular.*
- *Desarrollo de nuevos materiales basados en un mejor conocimiento de la señalización celular y de la respuesta de éstas a su entorno.*

- Desarrollo de **modelos computacionales predictivos** (fisiológicos, biológicos, mecánicos) que apoyen al diseño de constructos de forma reproducible, así como la investigación relacionada con el mejor conocimiento del comportamiento funcional de células, tejidos y órganos.,
- Desarrollo de **nuevas herramientas y biorreactores para el control de procesos celulares** (proliferación , diferenciación, ..) y dirijan con un entorno físico-químico adecuado el crecimiento y función tisular.
- Optimización de los procesos de **mantenimiento y preservación a largo plazo de células y tejidos** que permitan su recuperación viable y funcional. Desarrollo de mejores sistemas de almacenamiento y empaquetado que permitan la provisión de tejidos bajo demanda.
- Facilitar la **producción de tejidos y órganos** y su escalado industrial que cumplan los requerimientos regulatorios a un costo-beneficio asumible.

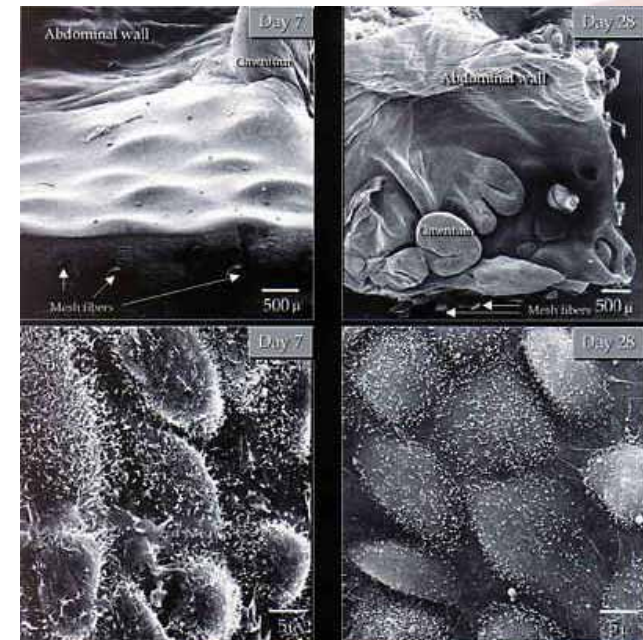


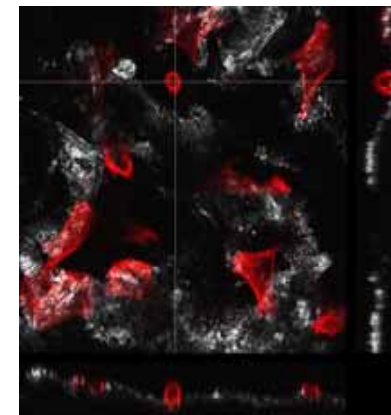
En Biomateriales e Ingeniería Tisular

- **Endoprótesis e implantes** (comportamiento a largo plazo de implantes, y huésped, reparación tisular, osteointegración, biofuncionalización y biomateriales, implantes liberadores de principios activos).

OBJETIVOS: i) Obtener implantes paciente-específicos: adaptados a la anatomía y las características de la zona a tratar; ii) Mejorar la integración del implante:

porosidad óptima para favorecer la proliferación de las células en su interior, que mejoren la adhesión del mismo y posibilidad de biodegradabilidad; iii) Evitar infecciones y/o rechazos: implantes capaces de liberar fármacos ante cambios en la estructura y aparición de bacterias.





- **Medicina Regenerativa** (ingeniería de tejidos basada en andamios, biomateriales, tecnologías de apoyo a la terapia celular, epigenética y biofísica celular).

OBJETIVOS: i) Desarrollo de biomateriales inteligentes que reaccionen positivamente a los cambios de su entorno inmediato y liberen de forma controlada principios activos capaces de estimular eventos regenerativos específicos a nivel celular y promuevan el potencial autoregenerativo de las propias células del paciente; ii) Desarrollo de terapias celulares donde se implanten células madre usando un biomaterial inteligente como vehículo de liberación bio-interactivo; iii) Desarrollo de biorreactores y modelos “in vitro” e “in silico” para cultivos celulares optimizados sobre andamios de distinto tipo y material.

PROYECTOS DE INGENIERÍA TISULAR

PROYECTO BIOSCAFF: *Desarrollo de nuevos biomateriales y estructuras de andamios funcionalizados para distintas aplicaciones:*

- *Desarrollo de materiales poliméricos y cerámicos nanoestructurados y funcionalizados con factores de crecimiento osteogénicos y/o angiogénicos para la reparación de grandes **defectos óseos** (modelo animal conejo).*
- *Generación de sistemas fotopolimerizables entrecruzados con cultivos celulares de condrocitos o células madre mesenquimales de líneas específicas para la reparación de **lesiones de cartílago articular** (modelo animal oveja).*
- ***Prótesis vasculares de pequeño calibre** mediante el pretratamiento con sistemas poliméricos de liberación controlada de heparinas de pequeño calibre como modulador trombótico y/o reesténótico.*
- *Generación de materiales poliméricos con actividad antibacteriana para inhibir la infección en la **reparación de defectos en pared abdominal** (modelo animal conejo blanco de Nueva Zelanda).*
- *Sistemas poliméricos con cultivos de células madre epiteliales del nicho limbar (residentes) y de células madre extraoculares para **restaurar la ceguera de causa corneal** (modelo animal cerdo).*

PROYECTOS DE INGENIERÍA TISULAR

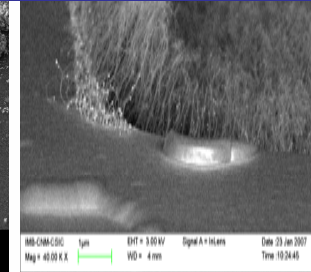
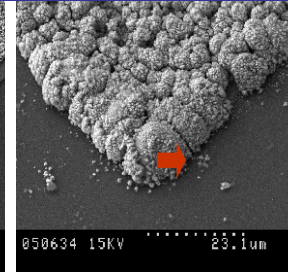
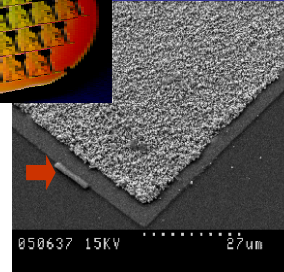
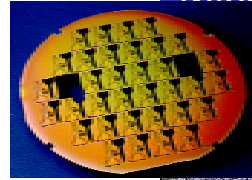
PROYECTO NEUROSC: *Identificación de materiales sobre los que las células neurales sean viables y funcionales, la fabricación con ellos de scaffolds con microporosidad organizada espacialmente según geometrías propias de estructuras del tejido cerebral, y su funcionalización con motivos de adherencia celular y factores tróficos.*

PROYECTO CELL-ON-A CHIP: *Desarrollo de microsistemas basados en microfluidica, dielectroforesis, AFM, “near-field scanning optical microscopy”, y biosensores basados en microcantilever para el ensayo de células vivas adherentes bajo condiciones de microentorno controlado (haptotaxis, chemotaxis).*

NANOMEDICINA

- *DESARROLLO DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CARÁCTER TERAPÉUTICO, BIOMATERIALES, MICRO Y NANOESTRUCTURAS, SUPERFICIES ACTIVAS, CON CONTROL Y TAMAÑO NANOMÉTRICO.*
- *Avances en todas las ómicas derivados del control nanotecnológico con aplicaciones en diagnóstico y terapias.*
- *Sistemas de liberación controlada de principios activos.*
- *Nanoconjugados y fármacos basados en macromoléculas (péptidos, RNA de interferencia, ...).*
- *Materiales y superficies con micro y nanoestructura controlada para favorecer distintos procesos celulares (paths de diferenciación específicos, haptotaxis)*
- *Nanopartículas para su focalización específica (hipertermia).*
- *Nanobiosensores y control de interfaces biomaterial-molécula orgánica.*
- *.....*

- Según la *Agencia Europea del Medicamento*: la nanotecnología es un campo emergente con amplia aplicabilidad en medicina y se espera que contribuya en el campo del diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Sin embargo, **todavía es necesario evaluar la calidad, seguridad, eficacia y control de riesgos de medicamentos nanomedicinales, así como la actualización de las guías sobre medicamentos a la luz de la experiencia acumulada.**
- Según la *Plataforma Europea de Nanomedicina*: todavía existe un conocimiento insuficiente sobre la caracterización de las nanopartículas, su detección y cuantificación, y especialmente de su persistencia en las personas y en el ambiente, y de todos los aspectos de toxicología y toxicología ambiental para permitir un análisis de riesgos que sea satisfactorio para las personas y para el ecosistema.
- Según el *informe de Nanomedicina de la European Science Foundation* los esfuerzos que se realicen en el futuro deberían tratar de orientar las tecnologías existentes hacia los retos específicos de la nanomedicina y la mejora de los conocimientos sobre fabricación, caracterización, reproducibilidad y control de calidad.



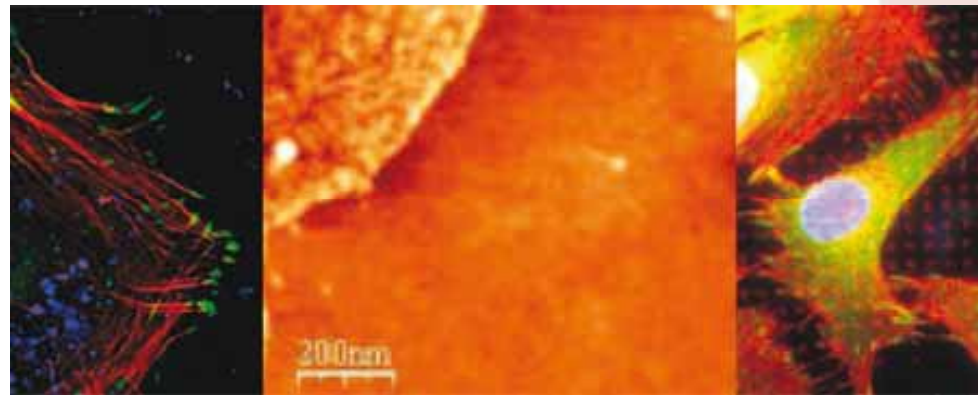
En Nanomedicina

- **Diagnóstico molecular y biosensores** (biomarcadores, nanopartículas para contraste, nanobiosensores y “lab-on-a-chip”).

OBJETIVOS: i) Biosensores que combinen rapidez, sencillez, eficacia y sean capaces de diagnosticar las enfermedades en las fases iniciales y dar respuesta a necesidades específicas; ii) Conseguir la detección simultánea de varios biomarcadores; iii) Incorporación de los componentes del biosensor en sistemas integrados PoC, capaces de manejar todos los aspectos de análisis de muestras complejas y clínicamente relevantes, sin depender de sistemas externos.

- **Nanoconjugados terapéuticos y sistemas de liberación de fármacos** (desarrollo, caracterización y validación de nuevos nanoconjugados activos, nanoestructuras para la liberación controlada de fármacos, biofuncionalización, hipertermia).

OBJETIVOS: i) Nuevas terapias farmacológicas basadas en el diseño de nanoconjugados multipotenciales, con efectos colaterales mínimos y fuertemente focalizados a dianas contrastadas; ii) Desarrollo de sistemas de liberación de fármacos, optimizados para atravesar la barrera hematoencefálica, así como sistemas de liberación de enzimas, proteínas y siRNA; iii) Fabricación y caracterización de nanopartículas magnéticas para vectorización e hipertermia; iv) Desarrollo de sistemas para la funcionalización de implantes y andamios.



PROYECTOS DE NANOTERAPIA

PROYECTO NANOFABRY: *Desarrollo de una nueva estrategia de terapia enzimática sustitutiva en la enfermedad de Fabry mediante la obtención de nanoconjugados de β -GalA capaces de vehiculizar y liberar el enzima defectivo directamente al lisosoma celular en células endoteliales. La propuesta también contempla la introducción del gen de α -GalA en células endoteliales a través de la vehiculización del cDNA del gen mediante vectores no virales con nanopartículas lipídicas.*

PROYECTO NANOMAG: *Desarrollo de una plataforma tecnológica que proporcione nanopartículas magnéticas de diversa composición, tamaño y forma, estables en medios biológicos y de comportamiento magnético perfectamente caracterizado, para su empleo en aplicaciones específicas como: marcadores biológicos para MRI y MEG; guiado y focalización de las nanopartículas mediante campos magnéticos externos; tratamiento de hipertermia por la excitación remota de las NPM previamente focalizadas; y la liberación controlada de moléculas terapéuticas transportadas por estructuras cargadas con NPM.*

PROYECTOS DE NANOTERAPIA

PROYECTO NANOMETETS: *Evaluar el efecto terapéutico y la posible toxicidad de varios sistemas nanoparticulados de terapia génica en un modelo animal de metástasis de cáncer colorrectal humano, sintetizando vehículos o vectores no virales capaces de dirigir genes terapéuticos o RNAs de interferencia para evitar el desarrollo de metástasis en cáncer de colon.*

PROYECTO DELISIRNA: *Síntesis y evaluación de derivados modificados del RNA con objeto de mejorar la capacidad inhibitoria de éstos en experimentos de silenciamiento génico mediante la estrategia de siRNA. Se utilizado como modelo un duplex de RNA que es inhibidor de la expresión del tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), gen implicado en la inflamación. Su inhibición es de interés médico ya que la sobreexpresión de este gen causa enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y puede aumentar la malignidad de ciertos cánceres.*

PLATAFORMAS DE EQUIPAMIENTO

PROPIAS

- *Computación de altas prestaciones*
- *Nanomedicina*
- *Experimentación in vivo*
- *Caracterización tisular*
- *RM y nanopartículas*
- *Plataforma de Calorimetría y Caracterización de Superficies*

PLATAFORMAS ASOCIADAS

- *Nanotecnología (Parc Cientific de Barcelona)*
- *Microscopía Confocal (Universidad de Alcalá de Henares)*

COLABORACIONES CON OTRAS PLATAFORMAS

- *Plataforma de Formulación de Medicamentos, ubicada en la*
- *Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco en Vitoria.*
- *Plataforma de Prototipos Funcionales y Preseries, de INASMET-TECNALIA en San Sebastián.*

Algunas conclusiones globales

- Nos planteamos como reto estratégico el favorecer el **uso clínico de nuestra investigación** (colaboración con otros CIBERs clínicos, Farmaindustria, empresas concretas y entornos clínicos). **DEBILIDAD: POCOS GRUPOS CLÍNICOS EN EL CIBER-BBN PERO ABIERTOS A COLABORACIONES.**
- Tratamos de **conjugar investigación básica con investigación más cercana a la aplicación** sobre problemáticas concretas.
- Importancia esencial de la multidisciplinariedad (**FORTALEZA GRAN VARIEDAD DISCIPLINARIA DE LOS GRUPOS DEL CIBER-BBN.** además una intensa red de colaboraciones (Plataforma de Nanomedicina, PMI, proyectos CENIT,...)
- En algunos casos ya estamos cerca de **resultados constatables:** mallas abdominales, Fabry, GLAUCO, ..)

**INVESTIGACIÓN EN NANOTERAPIAS E
INGENIERÍA TISULAR EN EL CIBER-BBN**
Mesa Redonda sobre:
Avances en la investigación en Salud.
Terapias Avanzadas

XVI Congreso Nacional de Hospitales
Cáceres 4 de Junio de 2009

Manuel Doblaré
Director Científico del CIBER-BBN