Alejo Rodríguez-Fraticelli: “El riesgo de las terapias celulares es que no consigamos hacerlas lo suficientemente rápidas y escalables”

27/07/2023

Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona)

Alejo E. Rodríguez-Fraticelli nació en Argentina. En 2008 se trasladó a Madrid, donde estudió Bioquímica, y se doctoró en Biología Celular y del Desarrollo en la Universidad Autónoma de Madrid en 2014. Posteriormente, se trasladó a Boston (EE.UU.) para trabajar en la determinación del destino celular en la hematopoyesis en la Universidad de Harvard y el Boston Children's Hospital. Durante su estancia postdoctoral, Alejo Rodríguez-Fraticelli trabajó en el desarrollo de métodos para el rastreo de linajes unicelulares en el sistema hematopoyético. Sus investigaciones han permitido establecer una manera revolucionaria de conectar estados celulares con destinos celulares a través de análisis clonal, para determinar cómo la variación del estado celular contribuye a la heterogeneidad fenotípica celular. Desde 2021, Alejo Rodríguez-Fraticelli es jefe de grupo del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), donde dirige el laboratorio Quantitative Stem Cell Dynamics. A nivel personal, su grupo pretende ser un equipo diverso, con diferentes etnias y filosofías, y con pasión por compartir recursos y conocimiento.

- ***¿De dónde viene su interés por la ciencia?***

Estudié en Argentina. Me mudé a España para poder hacer mi carrera científica. Antes de finalizar mi tesis había tenido un par de estancias en EE.UU. y al final me fui allí siete años, trabajando en el campus de la Universidad de Harvard y el Boston Children's Hospital.

Allí trabajé dentro del área científica del Hospital, que es internacionalmente reconocido por haber iniciado los tratamientos de cáncer infantiles hace más de 60 años. Se trata de uno de los mejores entornos científicos para poder estudiar algo que a mí me parece fascinante, que es el origen de los tumores y las células madre de la sangre.

Hay muchos cánceres que tienen su origen en las células de la sangre, pero, cuando hemos empezado a estudiar y entender dicha heterogeneidad en las células hematopoyéticas, nos hemos dado cuenta de que, en el fondo, esta heterogeneidad no solamente tiene un papel en el cáncer, sino que desempeña un rol en todas las enfermedades: inmunes, inflamatorias de diferentes tipos e, incluso, en las enfermedades cardiovasculares.

Creo que los trabajos que hice, que son los que me han llevado ahora a poder establecer mi propio grupo de investigación, realmente subrayan que tenemos que entender la biología con esta nueva visión; en lugar de tratar a los tejidos, a las células de los tejidos como poblaciones uniformes homogéneas, que se comportan de una forma más o menos uniforme, hemos visto que esa aparente uniformidad está compuesta de una multiplicidad de comportamientos celulares que están muy definidos y dominados por los orígenes de estas células. Es decir, las células que durante el desarrollo han dado lugar a estas poblaciones influyen muchísimo en su comportamiento, su respuesta y en muchísimos contextos de la enfermedad.

Esto nos ha abierto los ojos y ahora empezamos a entender esta variación, que todos sabíamos que estaba ahí pero que la habíamos dejado de lado. Pero ahora hemos dado con una de las claves, y es que hay un alto componente intrínseco de cada una de estas células, que es heredable y que por lo tanto se propaga a través de las generaciones celulares. Cuando una célula se divide, por ejemplo cuando nos desarrollamos y en el mantenimiento de nuestros tejidos, las células hijas heredan unas características que todavía no las tenemos bien determinadas, pero que van a definir muchísimo su funcionamiento.

Y esto, aunque lo hemos descubierto en la sangre, creemos que probablemente es válido para todas las células de nuestro organismo, desde el corazón hasta el cerebro, hígado, huesos, etc. Pero debido a las herramientas disponibles, era más fácil de aplicar a las células de la sangre.

- ***Entonces, ¿la probabilidad de tener una enfermedad se hereda a través de estos linajes celulares?***

Es perfectamente posible que la única diferencia por la que una célula muta y a ti te provoca un cáncer y a mí no es por el desarrollo del linaje celular. Evidentemente hay un componente muy fuerte de otros factores: ambientales, genéticos, etc.; sabemos que hay montones de procesos, pero nunca habíamos pensado en este como un factor definitorio. Creo que va a ayudar a explicar mucho de la biología que ahora mismo no podíamos explicar. Es un campo totalmente en expansión; ahora somos 20 grupos en el mundo estudiando estas cosas de esta forma, pero vamos a ser 100 a finales de año y miles al final de la década.

En los próximos años veremos terapias con células inmunes modificadas para tratar enfermedades, desde el alzhéimer hasta cardiopatías o enfermedades renales. Va a haber una explosión de inmunoterapias precisamente porque son muy tolerables para nuestro cuerpo

- ***¿El proyecto europeo de 1,5 millones de euros que le han concedido el Consejo Europeo de Investigación (European Research Council: ERC en sus siglas en inglés) va en esa línea?***

Queremos entender un proceso muy importante que es el envejecimiento. Ahora mismo vemos el envejecimiento como algo relativamente estocástico, y nos preguntamos si hay algo intrínseco en el proceso que define qué células van a envejecer peor. En caso de que así sea, podríamos eliminarlas antes, podríamos atajar el problema de raíz y no esperar a que envejezcamos para abordar el envejecimiento.

Y esto es muy interesante por muchas razones: la primera porque debería ser una terapia más o menos específica, no dirigida a todas las células del cuerpo, sino solo a aquellas que están predeterminadas a envejecer. Y porque, como ya se sabe, siempre es más fácil prevenir que curar.

Queremos estudiar si el envejecimiento realmente es algo que podamos prever a nivel celular y, por lo tanto, tratar.

- ***¿Qué opciones de tratamiento serían posibles?***

Hay varias posibilidades. Lo primero es encontrar rutas, mecanismos que estén presentes en estas células que envejecen y que nos permitan minimizar el impacto de su función alterada, que no se expandan, por ejemplo. Al final, uno de los grandes problemas que tenemos con el envejecimiento es que ciertas poblaciones celulares se van acumulando en nuestro organismo. En la hematopoyesis sabemos que este tipo de mantenimiento de poblaciones que no son funcionales va creciendo con el tiempo y queremos ver si efectivamente podemos identificar los mecanismos que puedan prevenir dicha expansión.

Y la otra es con terapias celulares; es decir, buscando una forma de modificar las células ‘envejecidas’, quizás extrayéndolas del organismo y refundiéndolas, por ejemplo, a través de terapias genéticas o epigenéticas.

Y, por supuesto, está la posibilidad también de no usar directamente las células hematopoyéticas, sino hacer terapia celular basada en inmunoterapia.

La inmunoterapia ha tenido mucho éxito en algunos cánceres; sin embargo, el principal cuello de botella a la hora de aprobar fármacos es el riesgo que puedan tener para los pacientes que son tratados. El hecho de que tantos pacientes con cáncer hayan sido tratados exitosamente con inmunoterapia celular abre la puerta a que se apliquen estas terapias como seguras y tolerables para otro tipo de enfermedades. Ya hay muchos estudios, y en los próximos años veremos terapias con células inmunes modificadas para tratar enfermedades, desde el alzhéimer hasta cardiopatías o enfermedades renales. Va a haber una explosión de inmunoterapias precisamente porque son muy tolerables para nuestro cuerpo.

- ***¿A lo mejor lo que ven las compañías y los gobiernos es lo que cuesta cada tratamiento del paciente?***

Este es el riesgo de las terapias celulares: que no consigamos hacerlas lo suficientemente rápidas y escalables. El principal escollo que tenemos con las terapias celulares es que son las propias células del paciente. Y esto trae problemas; es un proceso lento y más costoso. Si pudiéramos, como cualquier otro producto, universalizarlas, entonces sería más asequible.

- ***Ya hay centros públicos, como el Hospital Clínic de Barcelona, que tienen su propia línea de terapia celular. ¿Puede esto hacer las cosas más sencillas?***

Pero siguen siendo células de los propios pacientes. En el Hospital Clínic de Barcelona se han dado cuenta de que se pueden hacer las cosas más rápidas si las hacen todas *in house.* Es decir, todo el *pipeline* lo tienen centralizado. Y esto lo saben las compañías farmacéuticas, porque antes tenían la cadena de montaje distribuida y ahora la están integrando dentro de una sola línea de producción. Las células universales van a dar la clave, pero esta terapia celular será mucho más potente cuantas más aplicaciones tenga, e incluso más barata. Hay que buscar la forma de usar las terapias celulares de manera más ubicua. Y esto llegará, especialmente por su bioseguridad.

Estoy seguro de que en la próxima década o dos se avanzará mucho en este campo, también en la forma de administrar los fármacos a los lugares específicos. A veces creemos que tienen que ser los linfocitos, las células inmunes, las que hagan la función, pero también podemos llegar a otras células, para secretar fármacos que sean útiles allá donde sea necesario. Se está poniendo muchísima atención en este campo, pero evidentemente hay mucha ciencia por hacer.

- ***Su trabajo como científico está muy dirigido a la clínica...***

La investigación siempre me ha gustado más que la parte médica. Siempre me ha fascinado la parte tecnológica, y de pequeño era un fan de la ciencia ficción; me encantaban las historias de Isaac Asimov y Michael Crichton. ¡Me apasionaban! Y siempre me gustó mucho este aspecto biotecnológico. Creo que soy un hijo de la generación del genoma; es decir, soy parte de la generación que empezó a elegir qué carrera iba a hacer en el momento exacto en el que se publicó el genoma y, de repente, la biología cambió para siempre.

Una disciplina que era menos objetiva de lo que es hoy día cambió radicalmente con el advenimiento de las tecnologías de secuenciación. Pasamos de una época, creo que la edad oscura de la biología, en la que no se sabe lo que hay, se va un poco a ciegas, encontrando funciones, mecanismos y genes en base a la mutación, y de repente se publica el genoma humano. Es decir, está todo ahí, todo lo que nos hace ser como somos. Entonces, si está todo ahí, tenemos que poder descifrarlo.

Y esto a muchos de nosotros, que vivimos esa revolución cuando teníamos que decidir qué era lo que queríamos hacer, nos causó un gran impacto y fue muy obvio para mí decidirlo: este es el siguiente gran reto de la humanidad de los próximos 100 años.

Tenemos que hacer unas bases teóricas mucho más fuertes, porque cada vez la ciencia que se hace es más multidisciplinar. No puedes pretender llegar a la solución de un problema centrándote únicamente en tu micromundo de conocimiento, porque no es así

- ***¿Por qué la biología?***

Tuve un par de eventos clave que obviamente, como mucha gente, han sido interacciones con científicos que me abrieron los ojos. En mi caso, desde bastante temprano me empezó a apasionar mucho la biología celular, los mecanismos relacionados con el desarrollo; es decir, cómo las células cambian su forma o su funcionamiento. Pasamos de ser una célula que no tiene prácticamente ninguna identidad a la diversidad de trillones de células que componen nuestro organismo. Esto siempre fue fascinante para mí. Inicialmente me atrajo muchísimo el mundo de la *Drosophila* (mosca

de la fruta). Y empecé fascinándome por algunas cuestiones: los patrones de desarrollo, los genes de segmentación, etc.

Más tarde, la pregunta más importante para mí era saber cómo están regulados estos procesos a través del genoma. Y sabía que quería hacer un estudio postdoctoral para aprender técnicas de secuenciación, entender las funciones y expresión génica, trabajar más cerca de ese campo. Elegí un laboratorio para poder seguir mis estudios, colaborar con ***Fernando Camargo*** en el Children's Hospital de Boston, que en ese momento estaba empezando a desarrollar esta vía nueva de analizar las historias celulares, célula a célula, algo que antes no se había podido hacer desde el punto de vista tecnológico. Me gustó mucho la idea de desarrollar nuevas tecnologías, de meterme de lleno en temas de expresión génica y dinámica.

Desde ese momento, para mí a la hora de establecer mi laboratorio es fundamental entender las consecuencias de estos procesos. Ahora que tenemos más información, el objetivo es encontrar nuevos tratamientos.

- ***Habla de aplicación clínica de su investigación. ¿Considera importante haber trabajado en un hospital para tener esta idea traslacional de la ciencia básica?***

Seguro, porque es una cosa que no me pasaba en la Universidad cuando hice la tesis y estaba en un entorno muchísimo más académico. Trabajar dentro de un hospital, estar en contacto con pacientes, estar financiado por fundaciones que están también formadas muchas de ellas por familiares o pacientes, me cambió mi perspectiva de muchas cosas. Por ejemplo, descubrí que la empresa científica no es solo una cosa de los científicos, sino que es una empresa social, de todos los individuos de una sociedad, que son los que mueven el progreso de esa sociedad. Me marcó mucho la época en la que trabajé en la Fundación de la Fibrosis Quística, con el desarrollo de las primeras terapias. Prácticamente no había ninguna solución para los pacientes con esta enfermedad y allí vi cómo ellos, a través de la Fundación y con la creación de proyectos científicos financiados por la Fundación, generaron una empresa de billones de dólares, o financiaron una buena parte de la misma, y trataron a miles de pacientes con fibrosis quística en el mundo. Haber vivido eso y ver cómo del apoyo a una idea científica se crea algo así es espectacular, y esto me cambió mucho la vida.

Hasta ese momento, yo lo veía como una cosa muy disociada, como que no era todo lo mismo; estaba la ciencia académica, y luego la ciencia traslacional, que eran dos cosas separadas. Y esto me hizo ver que no; los pacientes están casi tan implicados como tú o más en los mecanismos moleculares, las bases biológicas, etc., y quieren saber exactamente lo que le está pasando a su hijo o a su hermana o a su madre. Y esto me abrió mucho la mente; no se trata de dos mundos diferentes, es un mismo continuo.

Pienso que es un deber de todos, pero tenemos que explicarlo bien. A una persona como yo, que nunca tuvo esa vocación biomédica, el haber tomado esta decisión me ayudó muchísimo a refinar mi mensaje, a saber cómo contar las cosas a los pacientes y explicarles cómo lo que estamos haciendo nosotros puede ser algún día una solución.

Además, muchas de estas personas no buscan soluciones solamente para ellas o sus familiares, sino que no quieren que le pase a nadie más. Es, en el fondo, la esperanza lo que está detrás de todo lo que hacemos.

- ***Y eso de alguna manera, ¿determina la gente que conforma su grupo?***

Hay personas que tienen una vocación traslacional muy fuerte, complementada por una base teórica, pero son los menos. Esto, en mi opinión, refleja un problema de la educación que tenemos hoy en día, que quizás es demasiado especializada y no otorga unas bases teóricas fuertes que funcionen para sentar el conocimiento académico necesario para enfrentar problemas multidisciplinares.

Al final, eres un especialista en una materia concreta. Es un problema grave que tenemos que afrontar desde el punto de vista educativo. Tenemos que hacer unas bases teóricas mucho más fuertes, porque cada vez más la ciencia que se hace es muy multidisciplinar. Un día eres físico, al día siguiente matemático o médico. Y tienes que trabajar en todo, tienes que poder, por lo menos, integrar ese conocimiento. No puedes pretender que vas a llegar a la solución de un problema centrándote únicamente en tu micromundo de conocimiento, porque no es así.

En mi grupo intentamos suplir las desventajas del sistema educativo y académico contratando gente de diferentes áreas para formar un grupo dinámico y diverso. En mi opinión, así se hace mejor ciencia, más productiva en todos los términos. Y hablo no solamente de diversidad en cuanto a su formación académica, sino de diferentes orígenes, culturas, naciones, sexo. Todo genera un grupo más diverso, más productivo, las ideas son más originales, las interacciones son más emocionantes y los resultados son más inesperados.

- ***Uno de los aspectos de los que hablan algunos investigadores que han acudido al CNIC es el número tan reducido de postdocs extranjeros en España...***

Tenemos un problema grande en este país, que es que no hay un sistema para reclutar talento. No tenemos un sistema legislativo que proteja y promueva la atracción de talento. Debería haber un sistema de protección, como hay en otros países de Europa, que tienen mecanismos muchísimo más fluidos de reclutamiento de talento.

Tenemos una crisis brutal poblacional; dentro de 20 o 30 años más de la mitad de la población va a estar prácticamente en edad de jubilarse. Hay una crisis absolutamente terrible y si no traemos talento internacional lo vamos a pagar carísimo.

- ***¿Ayuda la nueva Ley de la Ciencia?***

No, se trata de una ley terriblemente nacional y yo lo entiendo. Hay una crisis de fuga de cerebros que hay que paliar y hay que contener, porque es dramático que las personas más talentosas del país estén desarrollando su carrera fuera. Pero, en mi opinión, el problema de atraer talento extranjero es posiblemente más grave. Hay muchísimos trabajos para gente talentosa de fuera que quiere venir, pero no lo hacen por las trabas burocráticas. No tiene ni pies ni cabeza.

Hay que tener en cuenta que antes la ciencia iba más lenta. Pero ahora es una carrera, una carrera brutal. El tener o no una patente multibillonaria puede depender perfectamente de que esta máquina nueva que acaba de salir al mercado la puedas comprar el mes que viene y no el año que viene. Esto es lo que está cambiando absolutamente las reglas del juego. Hay muchísima competencia y necesitamos unas reglas para ser competitivos.

Alejo Rodríguez-Fraticelli participó en el Seminario CNIC 'Clonal determinants of blood stem cell heterogeneity', invitado por Rui Benedito.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/alejo-rodriguez-fraticelli-riesgo-terapias-celulares-que-no-consigamos-hacerlas-lo