

Del laboratorio a la aplicación clínica en la sanidad pública del País Vasco

Azucena Castro, directora general de OWL.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad con características similares a las producidas en el hígado por el alcohol, pero en individuos no bebedores. La enfermedad puede manifestarse desde su forma más benigna: esteatosis simple, hasta fases más severas como esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Su estrecha relación con la obesidad y la alta prevalencia de ésta, hacen del HGNA una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en las sociedades civilizadas.

El test de diagnóstico de dicha enfermedad, desarrollado por OWL en colaboración con CIC bioGUNE y el Hospital Clínic de Barcelona, también permite monitorizar el avance de la enfermedad y es, por tanto, una herramienta de gran valor para los pacientes, clínicos y sistemas de salud. El Servicio Vasco de Salud, a través de la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias- BIOEF, y de la red de hospitales de referencia de Osakidetza, en colaboración con OWL, han iniciado un pionero proyecto para evaluar la efectividad en la práctica clínica y el impacto económico del test desarrollado por OWL.

Azucena Castro es doctora en Biología por la Universidad del País Vasco, ha realizado estancias postdoctorales en Francia, Portugal y Argentina. En la actualidad, es directora general de owl, compañía biotecnológica creada en 2002.



QUIÉNES SOMOS

OWL es una compañía biotecnológica creada en 2002 a partir del conocimiento y desarrollos científicos del Dr. José M Mato. Su actividad se centra en el área de la salud humana, y su objetivo es identificar, validar, patentar y comercializar sistemas de diagnóstico y/o pronóstico, así como dianas terapéuticas que estén implicadas en el desarrollo de enfermedades de gran prevalencia.

Los desarrollos de OWL como empresa de base tecnológica, se basan en una innovadora línea de desarrollo, la metabolómica, la cual permite abrir el diagnóstico a la identificación masiva de biomarcadores específicos de una patología dada. La aplicación de esta tecnología de última generación que combina cromatografía líquida de alta precisión con espectrometría de masas, permite a OWL además de desarrollar sus productos, ofertar un novedoso servicio de metabolómica a hospitales, centros de investigación, industrias biotecnológicas y farmacéuticas.

OWL cuenta con un excelente equipo multidisciplinar, con conocimientos que abarcan desde la bioquímica hasta el análisis estadístico, a la hora de abordar sus desarrollos. Desde su creación, OWL ha obtenido el apoyo del grupo especializado en biotecnología Cross Road Biotech (su principal accionista), que aporta su capacidad de gestión y conocimiento empresarial para la explotación de los resultados científicos. Además cuenta con una importante red de colaboradores para lo que se han establecido una serie de alianzas estratégicas con prestigiosas empresas biotecnológicas, bioinformáticas, hospitales, centros de investigación y universidades.

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Basándose en los 25 años de experiencia del Dr. José M Mato en el campo de las enfermedades hepáticas, la primera enfermedad abordada ha sido la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). La enfermedad puede manifestarse desde su forma más benigna, la esteatosis simple, hasta fases más severas como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. Asociada a la obesidad y a la resistencia a la insulina, es una enfermedad en aumento en las sociedades desarrolladas.

El conjunto de enfermedades englobadas dentro del término EHGNA, no disponía de un sistema de diagnóstico preciso no invasivo, el único diagnóstico fiable es la biopsia hepática. Por este motivo, el objetivo de OWL era encontrar un sistema de diagnóstico no invasivo, a partir de una muestra de sangre, que permitiera tanto el diagnóstico como el seguimiento de estos pacientes, en los estadios precoces de la enfermedad, antes de llegar a las fases más severas, en la que la única alternativa terapéutica real es el trasplante de hígado, con la problemática que esto supone para los pacientes y los sistemas de salud.

El conocimiento científico del Dr. José M Mato, la colaboración científica con CIC bioGUNE, el conocimiento clínico aportado por el Hospital Clínic y la experiencia acumulada durante los últimos años, utilizando plataformas de genómica y proteómica, ha permitido a OWL desarrollar el primer sistema de diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, a partir de una muestra de suero, mediante tecnología metabolómica. En este sentido, la compañía ha solicitado dos patentes que cubren los desarrollos del sistema de diagnóstico.

El desarrollo de un sistema de diagnóstico basado en la detección de metabolitos diferenciales en sangre de pacientes mediante las herramientas previamente citadas y su aplicación a la rutina clínica supone un claro ejemplo de aplicación del concepto de *transnational research*.

LA IMPORTANCIA CRECIENTE DE LA ENFERMEDAD

El hígado es el órgano más voluminoso del organismo, tiene un papel crucial en el metabolismo general, siendo responsable, entre otras muchas funciones, de la transformación y distribución de los nutrientes a través del torrente sanguíneo, participa en la respuesta inmune, metaboliza sustancias nocivas como el alcohol y los fármacos o secreta proteínas esenciales.

Las enfermedades hepáticas más frecuentes son la hepatitis crónica por virus C y la hepatitis alcohólica, la tercera causa de enfermedad hepática crónica es la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EGNHA) que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa en el hígado, puede evolucionar en algunos casos a esteatohepatitis o EHNA (hígado graso con inflamación), en menor medida a cirrosis y en casos extremos a la necesidad de un trasplante de hígado. Es importante indicar que mientras la esteatosis simple no suele progresar a formas más avanzadas,

la presencia de EHNA puede progresar a fibrosis avanzada y cirrosis en alrededor del 5% de pacientes.

El hallazgo de hígado graso es extremadamente frecuente. Esta enfermedad está asociada con factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular. Siendo uno de los principales factores de riesgo la obesidad, se calcula que hoy día en el mundo desarrollado hay más de 200 millones de obesos (300 millones según otras fuentes), de los cuales, 140 millones tienen hígado graso y 20 millones padecen EHNA.

Estas cifras van en aumento en los países desarrollados debido principalmente a cambios en los hábitos de vida (vida sedentaria y comida rápida), considerándose en la actualidad casi una epidemia en EE.UU. Asimismo, debido al incremento de la obesidad en niños y adolescentes, la incidencia de la enfermedad hepática del hígado graso aumentará en las próximas décadas.

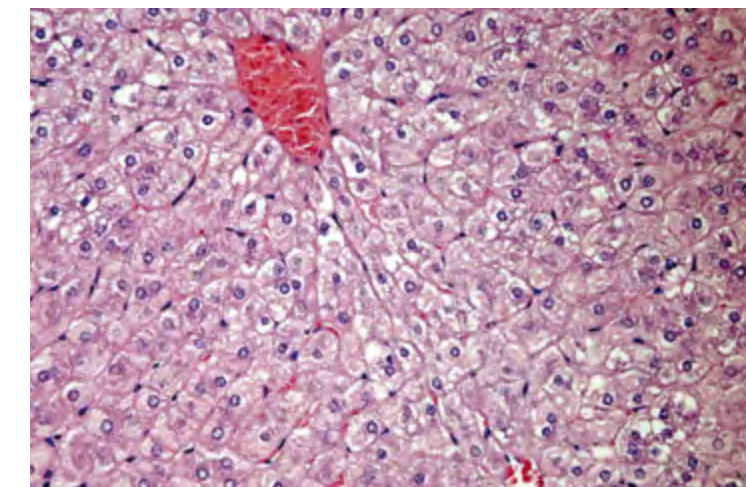
No hay que olvidar que estos pacientes están expuestos a un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. También tienen una mayor mortalidad global. De hecho, en los pacientes con EHNA la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular y la segunda muerte por causas no hepáticas.

Cuando se han estudiado poblaciones específicas como las de individuos con gran obesidad, sometidos a cirugía bariátrica, se ha detectado por biopsia hepática una prevalencia de HGNA del 61%, con prevalencias de EHNA del 36%, fibrosis del 16% y cirrosis del 2%.

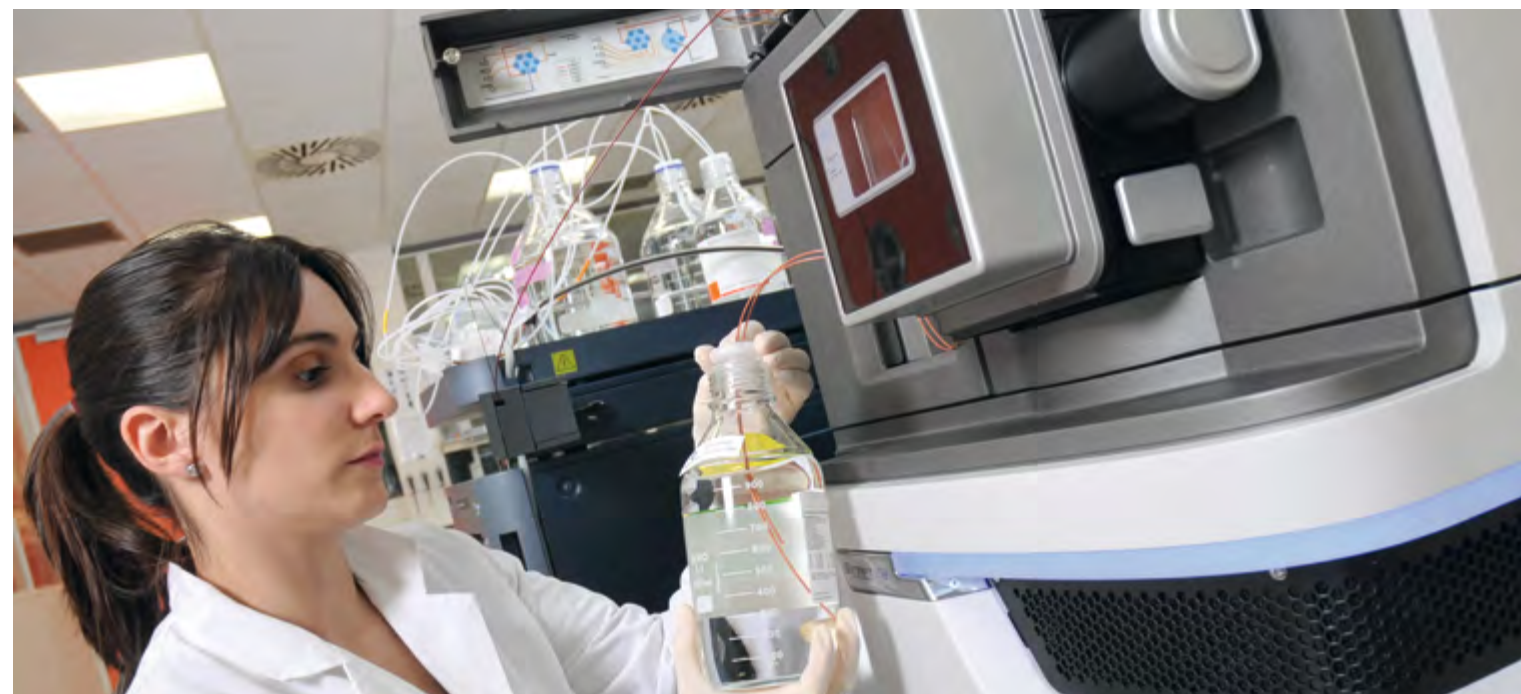
También se ha detectado la presencia de HGNA en individuos que no cumplen criterios de obesidad. Esto es más frecuente en poblaciones asiáticas. De todas formas parece que se produce fundamentalmente en individuos que tienen una 'obesidad metabólica' (obesidad central y resistencia a la insulina).

La enfermedad es silenciosa, ya que la mayoría de los pacientes no tienen síntomas. En algunos casos se asocia cansancio, malestar y molestias en hipocondrio derecho.

El tratamiento de la EHGNA comienza con la identificación y tratamiento de las enfermedades o condiciones asociadas. Estas condiciones incluyen el sobrepeso/obesidad, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial. El primer escalón terapéutico en estos pacientes consiste en establecer una dieta hipocalórica y un programa de ejercicio aeróbico. →



Células de un hígado sano.



LA TECNOLOGÍA: METABOLÓMICA

La tecnología que OWL ha utilizado para el desarrollo de su test de diagnóstico de hígado graso es la metabolómica.

La metabolómica tiene por objeto el análisis cuantitativo y cualitativo del conjunto de metabolitos presentes en una célula, tejido o fluido biológico (sangre, plasma, orina, etc...). Los metabolitos (moléculas orgánicas pequeñas tales como lípidos, azúcares y aminoácidos) son el resultado de convertir los alimentos en energía, y su número en el metaboloma humano se estima en torno a 3.000.

Esta tecnología puede proporcionar un perfil metabólico, que indica el estado fisiológico de la célula u organismo en un determinado momento, puesto que una pequeña variación en la expresión de los genes o proteínas puede causar modificaciones más evidentes en el nivel de metabolitos de la célula. Por lo tanto, la metabolómica es una herramienta muy eficiente en la detección de biomarcadores en enfermedades complejas, como es el caso de las enfermedades hepáticas objeto de estudio.

Los perfiles metabolómicos de muestras de suero, se obtienen mediante cromatografía líquida de alta precisión acoplada a la espectrometría de masas (LC/MS), es una técnica altamente sensible, capaz de analizar mezclas complejas de una forma rápida, ya que permite analizar cientos de metabolitos y procesar la información en cuestión de minutos de una forma precisa y fiable. Los datos generados por LC/MS son analizados por potentes herramientas de *software* y de análisis estadístico, lo que permite finalmente identificar los marcadores de diagnóstico.

OWL dispone de una potente plataforma metabolómica especializada en la búsqueda de marcadores mediante la aplicación de la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas.

En la actualidad, OWL continúa su línea estratégica de desarrollo de productos en enfermedades hepáticas adentrándose en el descubrimiento de nuevos biomarcadores que faciliten productos de diagnóstico para la fibrosis y la cirrosis hepática.

La aplicación de esta novedosa tecnología de *high throughput screening* a las enfermedades seleccionadas, abre un amplio campo de conocimiento que sitúa a OWL en vanguardia, ya que, hasta el presente, los métodos más comunes para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico abarcaban únicamente técnicas de imagen como la ecografía y la resonancia magnética y el examen histológico de una muestra mediante biopsia hepática. Sin embargo, las técnicas de imagen son costosas y no específicas, mientras que la biopsia hepática es un procedimiento costoso, invasivo y subjetivo, asociada con potenciales complicaciones y propensa a errores de muestreo.

LA UTILIZACIÓN DEL TEST DE DIAGNÓSTICO EN UN CONTEXTO HOSPITALARIO

La heterogeneidad de los pacientes, la poca expresividad clínica y la falta de ensayos clínicos y estudios controlados a larga escala son factores que han dificultado el conocimiento profundo de la historia natural de estas enfermedades y el desarrollo de terapias basadas en la evidencia. Es por ello por lo que es necesario realizar un estudio que permita seleccionar una cohorte clínica de individuos bien caracterizados clínicamente y en un marco asistencial concreto (sistema público sanitario estructurado como Osakidetza), cumpliendo criterios definidos y estandarizados, con recogida sistemática de una batería de marcadores diagnósticos y pronósticos de interés potencial y un seguimiento estandarizado. Este estudio debe aportar conocimiento operativo sobre la carga de enfermedad presentada por estos pacientes, su historia natural, el valor clasificatorio de los marcadores de forma aislada o en combinación y el posible efecto terapéutico de diversas intervenciones actualmente propugnadas.

Es en este contexto (frente a la ausencia de métodos no invasivos que permitan reconocer con precisión las formas más severas de la enfermedad, como el desarrollo de EHNA y/o la fibrosis progresiva) por lo que resulta adecuado la utilización del test de diagnóstico desarrollado por



OWL para aportar información útil para diferenciar a los individuos que presentan esteatosis hepática no complicada de aquellos que presentan fenómenos inflamatorios acompañantes (EHNA) y que presentan un riesgo aumentado de desarrollar a largo plazo hepatopatías crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La Sanidad Pública del País Vasco ha creado recientemente un nuevo servicio destinado al sector productivo del país, que facilita la puesta en el mercado de sus nuevos productos sanitarios desarrollados a partir de la I+D. Dicho servicio se denomina Unidad de Demostración de Tecnologías Innovadoras en Salud-DEMOTEK.

DEMOTEK pretende cubrir el lapso transcurrido entre la autorización de un nuevo producto para su comercialización y la aprobación de cada sistema sanitario público para su utilización por los profesionales clínicos. Dicho Servicio se dedica al diseño, desarrollo y gestión de estudios clínicos para evaluar la efectividad y eficiencia de productos innovadores. Para ello, DEMOTEK articula experiencias-piloto mediante las que Osakidetza utilizará durante un tiempo productos innovadores recientemente comercializados por PYMES, productos que aún no hayan sido incorporados a la cartera de servicios de Osakidetza.

El servicio incluye la posibilidad de extender la experiencia-piloto a los sistemas sanitarios de otras regiones europeas que actualmente colaboran con el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco y Osakidetza.

Cada proyecto abarca desde el estudio de la equidad de acceso a los nuevos métodos diagnósticos o terapéuticos, hasta los conflictos de intereses, el impacto económico, el grado de aceptación del uso del nuevo producto por parte del personal sanitario, implicaciones éticas de la utilización de sus resultados clínicos, la utilidad del producto para estratificar el riesgo clínico de la enfermedad, el beneficio del producto en términos de salud pública y de las prioridades del sistema, así como otras muchas variables de interés para el sistema sanitario que, sin duda,

influirán en gran medida en la incorporación posterior del producto a la cartera de servicios de cualquier sistema sanitario.

Con el nuevo servicio, la empresa puede experimentar la introducción del producto en el sistema sanitario así como aumentar los estudios científicos sobre la bondad del mismo y realizar publicaciones científicas conjuntas. Y desde el punto de vista comercial, además de iniciar su facturación, puede mostrar en su publicidad corporativa su utilización/validación/en colaboración con Osakidetza.

El beneficio para el sistema sanitario será el de comprobar *in situ* su bondad, que facilite la posterior toma de decisiones sobre la cartera de servicios; comprobar la efectividad y el coste-efectividad en su propio medio, la forma en la que afecta a las tareas y organización del personal sanitario que lo usará en el futuro, así como la validez para otros objetivos, no necesarios para autorizar la salida al mercado del mismo, pero de alto interés sanitario: la estratificación clínica del riesgo, gracias a su utilización.

Fruto de esta estrategia y de las anteriores reflexiones, el departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, a través de BIOEF y de la red de hospitales de Osakidetza ha creado DEMOTEK cuya actividad ha comenzado con un estudio multicéntrico para valorar la capacidad diagnóstica y el valor predictivo del test de OWL.

El proyecto tiene por objeto la creación de una cohorte clínica de pacientes con perfiles bien determinados que permitirá avanzar en el conocimiento de su historia natural y sus determinantes.

Adicionalmente, su utilización clínica ayudará a evaluar la capacidad clasificatoria del método desarrollado por OWL así como su fiabilidad, factibilidad, e impacto en las decisiones terapéuticas, al mismo tiempo que permitirá establecer una estrategia de gestión clínica de estos pacientes basada en evidencia empírica propia.

El resultado final de esta colaboración público-privada posibilita que una PYME como OWL pueda valorizar su innovación a través del uso de su tecnología en un sistema sanitario público como el del País Vasco. ■