

“Estamos desarrollando un medicamento biológico como alternativa a los antibióticos, para combatir infecciones causadas por bacterias multirresistentes”

Claudio Hidalgo Cantabrana, doctor en Biología por la Universidad de Oviedo

Claudio Hidalgo Cantabrana, doctor en Biología por la Universidad de Oviedo, realizó su proyecto de tesis en el Instituto de Productos Lácteos de Asturias del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC), que versó sobre la caracterización genética y funcional de bifidobacterias para su aplicación como probióticos en la modulación del sistema inmune. Durante su doctorado llevó a cabo varias estancias en la Universidad de Parma, el Instituto de Biología Molecular e Ingeniería Genética de Belgrado, el Nestlé Research Center, la Universidad de Granada y el Instituto de Investigación Vall d'Hebron.

Más tarde, desarrolló su investigación en el Departamento de Inmunología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), para caracterizar la respuesta inmune inducida por extractos bacterianos o péptidos bioactivos derivados del microbioma intestinal humano y, posteriormente, como investigador postdoctoral en la North Carolina State University, trabajando en el desarrollo de la tecnología CRISPR-Cas para su aplicación como nuevos antimicrobianos y para la mejora genética de probióticos.

Apostamos por bacterias capaces de eliminar otras bacterias, bien sea colonizando su hábitat y eliminándolas por exclusión competitiva, o produciendo determinados metabolitos o compuestos antimicrobianos

Es autor de varias patentes internacionales, ha escrito una treintena de artículos científicos, diversos capítulos de libros, y es co-fundador y CEO de Microviable Therapeutics.

Su carrera se ha centrado en el estudio de los probióticos. ¿Cómo nace su interés por este ámbito?

En mi caso, realicé las prácticas de final de la carrera de Biología y del Máster en Biotecnología en el IPLA-CSIC, despertando mi curiosidad por la microbiología y la biología molecular. A partir de ahí, los proyectos fueron dirigiéndose al estudio de determinados microorganismos para entender su capacidad de influir sobre la salud humana. Me resultó más apasionante que la microbiología alimentaria, aunque está directamente relacionado.

Desde el inicio, el trabajo fue saliendo bien en el laboratorio: supongo que algo tendrían que ver mis directores de tesis, Patricia Ruas-Madiedo y Abelardo Margolles. Esta realidad supuso una motivación para seguir investigando y poder llegar a entender los mecanismos genéticos y moleculares que median en la interacción bacteria-hospedador y cómo estos influyen en nuestro sistema inmune.

Los probióticos cada vez tienen más protagonismo, ¿a qué cree que se debe?

Por una parte, la sociedad ha ido entendiendo que tanto los productos fermentados, como algunos alimentos funcionales y los probióticos, contienen microorganismos vivos que pueden tener un efecto positivo en la salud del consumidor. Además, la creciente evidencia que su valía va más allá de problemas intestinales -históricamente usados tras un proceso diarreico- ha incentivado su consumo para diversas aplicaciones. Actualmente es muy común encontrar probióticos infantiles incluidos en leches de fórmula, aunque probióticos para salud femenina y otras nuevas categorías todavía no están totalmente consolidadas.

No olvidemos tampoco que, desde la pandemia, los consumidores se han preocupado más por su salud y la relación entre probióticos y modulación del sistema inmune es una realidad conocida.

Por otra parte, la industria ha ido avanzando y aportando rigor a estos productos, con ensayos clínicos que demuestran la eficacia del uso de determinadas cepas bacterianas para aplicaciones concretas, alejándose de “todos los probióticos valen para todo”. Esta evidencia contrastada ha generado seguridad en el consumidor. Finalmente, el acceso a estos productos mediante los canales de venta online permite al cliente contar con una mayor variedad y accesibilidad para su compra, no estando limitado a la disponibilidad en tiendas físicas con reducido catálogo de productos.

Microviable Therapeutics es la primera *spin-off* del IPLA-CSIC. ¿Cómo surgió la empresa y cómo ha evolucionado?

Efectivamente, es la primera y la única hasta la fecha, pero espero que en el futuro veamos otras *spin-offs*, dado el nivel científico del Instituto y el aspecto traslacional de sus trabajos.

El equipo promotor de Microviable llevaba ya muchos años trabajando en el campo de la microbiota y los probióticos, y se detectó una necesidad para desarrollar proyectos. En concreto poder recoger, transportar y procesar las muestras adecuadamente sin que los microorganismos intestinales se mueran.



Claudio Hidalgo, CEO de Microviable Therapeutics (Foto: cortesía de Claudio Hidalgo)

Hay que tener en cuenta que los microorganismos intestinales son anaerobios sensibles al oxígeno¹. Esta característica es relevante tanto para los análisis de microbiota, como para trabajar con los microorganismos, pudiendo aislarlos y estudiarlos, incluso para su aplicación como bioterapéuticos. En ese momento, se desarrolló un dispositivo llamado GutAlive® para recoger las muestras en condiciones de anaerobiosis que fue patentado. Fue entonces cuando se dio el paso a la creación de la empresa, en el 2016, con el fin de llevar a cabo la explotación comercial de este primer producto y realizar nuevos desarrollos tecnológicos en este apasionante campo.

Una vez podíamos manipular las muestras en buenas condiciones, comenzamos el desarrollo y crecimiento de la plataforma tecnológica que a día de hoy nos permite poder desarrollar nuevos medicamentos biológicos y terapias basadas en la microbiota, foco actual de la compañía.

Su compañía genera productos basados en microbiota completa purificada y desarrolla consorcios microbianos personalizados. ¿En qué consiste esta microbiota? ¿Nos puede explicar qué son este tipo de consorcios y su aplicación en el desarrollo de terapias?

La microbiota es el conjunto de microorganismos -bacterias, virus, hongos, etc. que habitan en nuestro cuerpo, siendo la intestinal, la oral, la vaginal y la de la piel, las principales. Esta microbiota desempeña un papel fundamental en la salud, produciendo compuestos esenciales -vitaminas, aminoácidos, neurotransmisores que nuestro cuerpo no puede sintetizar. Además, ofrece protección frente a patógenos, modula el sistema inmune y tiene otras funciones relevantes, sin las que no podríamos vivir.

La última década de trabajo en el campo de la microbiota ha puesto de manifiesto su influencia sobre la salud y cómo la microbiota intestinal está alterada en determinadas patologías. A partir de aquí, se ha ido postulando que podría incidirse sobre la microbiota desde un punto de vista terapéutico, como solución a algunas enfermedades o adyuvante a los tratamientos actuales, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las aproximaciones terapéuticas van por varias vías. Desde el desarrollo de consorcios de bacterias *-live biotherapeutic products-* al uso de determinadas moléculas -metabolitos, péptidos etc.- producidas por la microbiota, pasando por el uso de fagos -virus que matan bacterias-. Por otro lado, utilizar la microbiota completa, es decir, todo el conjunto de microorganismos -cientos de miles- de la microbiota de una persona sana. Esta aproximación, aunque es más compleja, ha demostrado ser la más efectiva para resolver infecciones intestinales y se está viendo aplicación en otras patologías. Lo cierto es que una microbiota completa es capaz de colonizar el intestino del paciente, reestableciendo el equilibrio intestinal, eliminando el patógeno y modulando la respuesta inmune. Así se ha demostrado a

Una microbiota completa es capaz de colonizar el intestino del paciente, reestableciendo el equilibrio intestinal

¹ La mayoría de los microorganismos intestinales son anaerobios obligados, solo pueden crecer a bajas concentraciones de oxígeno, puesto que este gas les resulta tóxico, a diferencia de los anaerobios facultativos, que pueden vivir con o sin oxígeno.

nivel clínico con el trasplante de microbiota fecal y ya existen los primeros productos comerciales en Estados Unidos y en Australia.

En ambos casos, estos productos son considerados medicamentos biológicos, que se administran en formato de cápsula de ingesta oral.

Nosotros trabajamos con ambos formatos de producto por la eficacia de cada uno de ellos en determinadas patologías, así como los condicionantes de escalabilidad industrial, de ámbito regulatorio, etc. Siempre bajo el paraguas del desarrollo de fármacos, con todas las implicaciones que conlleva.

¿A qué tipo de pacientes y a qué dolencias puede ayudar su trabajo?

Actualmente las alteraciones en la microbiota están descritas en más de cien enfermedades, aunque no hay evidencia de que en todas ellas se pueda utilizar como terapéutico.

En este contexto, Microviable tiene en marcha tres programas donde creemos que tiene sentido desarrollar nuevos medicamentos biológicos basados en la microbiota, ya que pueden jugar un papel clave en disminuir los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estas líneas de trabajo son en enfermedades infecciosas causadas por patógenos multirresistentes a antibióticos, en oncología y en dermatología.

Es cierto que hemos tenido otras líneas de trabajo apasionantes, gracias a colaboraciones nacionales e internacionales de prestigio, en envejecimiento saludable, rendimiento físico y otras áreas más cercanas a la suplementación nutricional y gran consumo, que el día de mañana podrían dar lugar a nuevos productos, pero actualmente estamos centrados en el sector farmacológico.

El programa más avanzado está cercano a la entrada en la fase clínica, ¿cuándo tienen previsto el comienzo de los ensayos clínicos?

La línea de trabajo más avanzada está enfocada en desarrollar un medicamento biológico, basado en bacterias, como alternativa a los antibióticos actuales para poder combatir las enfermedades infecciosas generadas por bacterias patógenas multirresistentes a antibióticos. Existe un problema mundial con el crecimiento de las resistencias a antibióticos que genera más de 33.000 muertes



Laboratorio de Microviable (Foto: cortesía de Microviable)

Nuestro producto MVT-201 ha dado resultados satisfactorios en modelos animales con una eficacia superior al 90%

anuales en Europa y en el 39% de los casos son resistencias a la última generación de antibióticos², por lo que literalmente no existe cura para estos pacientes.

Nuestra apuesta son bacterias capaces de eliminar otras bacterias, bien sea colonizando su hábitat y eliminándolas por exclusión competitiva, o produciendo determinados metabolitos o compuestos antimicrobianos.

Nuestro producto, MVT-201, ya ha dado resultados satisfactorios en modelos animales con una eficacia superior al 90% y, si todo va bien, esperamos poder iniciar los ensayos clínicos en 2024. Ya tenemos en marcha el diseño del ensayo y estamos coordinando todo con la AEMPS para el año que viene

¿Cuáles son las siguientes aplicaciones en las que están trabajando y en qué estado está su desarrollo?

Las otras dos líneas están en desarrollo preclínico, una de ellas enfocada en oncología, donde empieza a haber evidencia de cómo estos productos pueden mejorar la eficacia de la inmunoterapia aumentando la respuesta inmune en contra del tumor sólido.

En el caso de la dermatología, patologías como la dermatitis atópica –entre otras, aunque son multifactoriales– tienen un fuerte componente de alteración inmunológica. En ese caso buscamos disminuir esa alteración de la respuesta del sistema inmune, además de equilibrar las poblaciones de bacterias intestinales para mejorar la enfermedad, en lo que se conoce como el eje-intestino-piel.

El pasado año cerraron una ronda de inversión de 1,5 millones de euros. ¿Cómo valoran esta marca y qué objetivos les permitirá alcanzar este hito?

Desde luego ha sido todo un hito y nos ha permitido crecer y avanzar en los desarrollos preclínicos para poder afrontar los ensayos clínicos en 2024. Además, esta inversión la realiza un grupo médico especializado, Inmunomet Intolerancias y Disbiosis SL, con lo que se generan unas sinergias de enorme valor para el desarrollo de nuevas terapias basadas en la microbiota. Actualmente estamos trabajando con este grupo en la línea de terapias avanzadas basadas en la microbiota como medicina personalizada, que esperamos pueda dar resultados satisfactorios en 2024, apostando por la personalización de los tratamientos.

Trabajamos terapias avanzadas basadas en la microbiota como medicina personalizada

Apuestan por la internacionalización, ¿cuáles son los retos de la compañía más allá de nuestras fronteras? ¿Qué dificultades se han encontrado en este camino hasta el momento?

Apuestan por la internacionalización, ¿cuáles son los retos de la compañía más allá de nuestras fronteras? ¿Qué dificultades se han encontrado en este camino hasta el momento?

² Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30409683; PMCID: PMC6300481.

Siempre hemos tenido claro que nacíamos para competir a nivel mundial, con otras biotecnológicas desarrollando nuevos medicamentos biológicos. El sector farmacéutico es global y no podemos pensar en trabajar sólo a nivel nacional. Por eso estamos en continuo contacto con las principales farmacéuticas. De hecho, por nuestra actividad participamos en más congresos y eventos internacionales que nacionales. Sin ir más lejos, este año hemos estado en varios eventos en el norte de Europa y en Estados Unidos, donde además tenemos varias colaboraciones y esperamos poder cerrar otras pronto.

Los retos y dificultades en este sector son muy claros. Por una parte, las necesidades de financiación cuando afrontamos ensayos clínicos y, por otro lado, el ámbito regulatorio. Esta última parte se ha ido despejando en los últimos años con un camino claro para la aprobación de este tipo de productos, al menos en Estados Unidos, y esperamos que en Europa ocurra lo mismo en poco tiempo.