

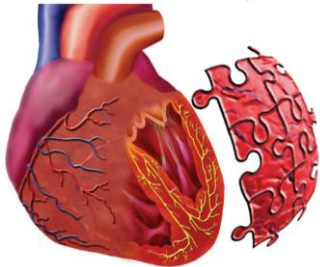


Iniciatives de suport a la translació clínica: la teràpia avançada contra l'infart de miocardi arriba a la clínica

Cardionet-SCC

Acadèmia Ciències Mèdiques, Barcelona, 2 Maig 2022

No existeixen conflictes de interès
en relació a aquesta presentació



Santi Roura, PhD
Institut del Cor
IGTP-HuGTiP
Badalona
sroua@igtp.cat



“You never fail until you stop trying.” — Albert Einstein

“All men dream: but not equally. Those who dream by night in the dusty recesses of their minds wake in the day to find that it was vanity: but the dreamers of the day are dangerous men, for they may act their dreams with open eyes, to make it possible. This I did.” — Thomas Edward Lawrence

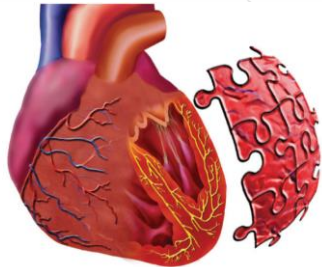


REGENERACIÓ CARDÍACA: SOBRE DOGMES, PROVES DE CONCEPTE I NOUS HORIZONS

Aproximació 1: Teràpia amb cèl·lules i derivats

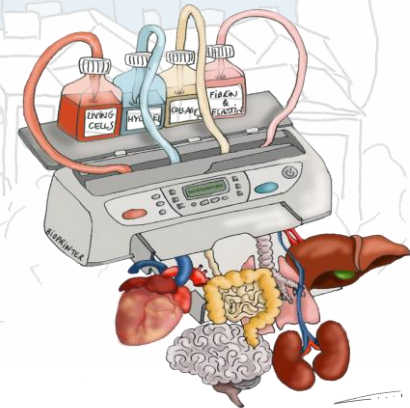
Cardionet-SCC

Acadèmia Ciències Mèdiques, Barcelona, **4 Març 2019**



Santi Roura, PhD
Institut del Cor
IGTP-HuGTiP
Badalona
sroure@igtp.cat

No existeixen conflictes de interès
en relació a aquesta presentació



- L'infart de miocardi (IM) es produeix per una oclusió de l'artèria coronària que provoca una isquèmia miocardiaca irreversible, pèrdua de cardiomiòcits i formació d'una escara de teixit fibrós no contràctil. Això produeix, en últim terme, un procés de remodelat ventricular i una insuficiència cardíaca altament discapacitat

- **El cor humà té una capacitat regenerativa molt limitada, per la qual cosa l'únic tractament possible per restaurar la funció cardíaca és el trasplantament de cor, extremadament limitat pel nombre de donants i reaccions de rebuig**

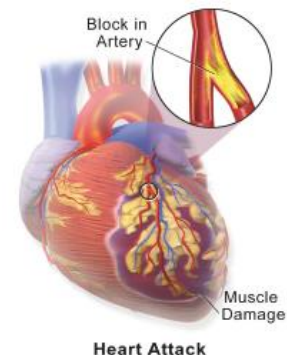
- Les primeres evidències de regeneració miocardiaca es van reportar en rosegadors (1960s), amfibis (1974) i zebrafish (2002)

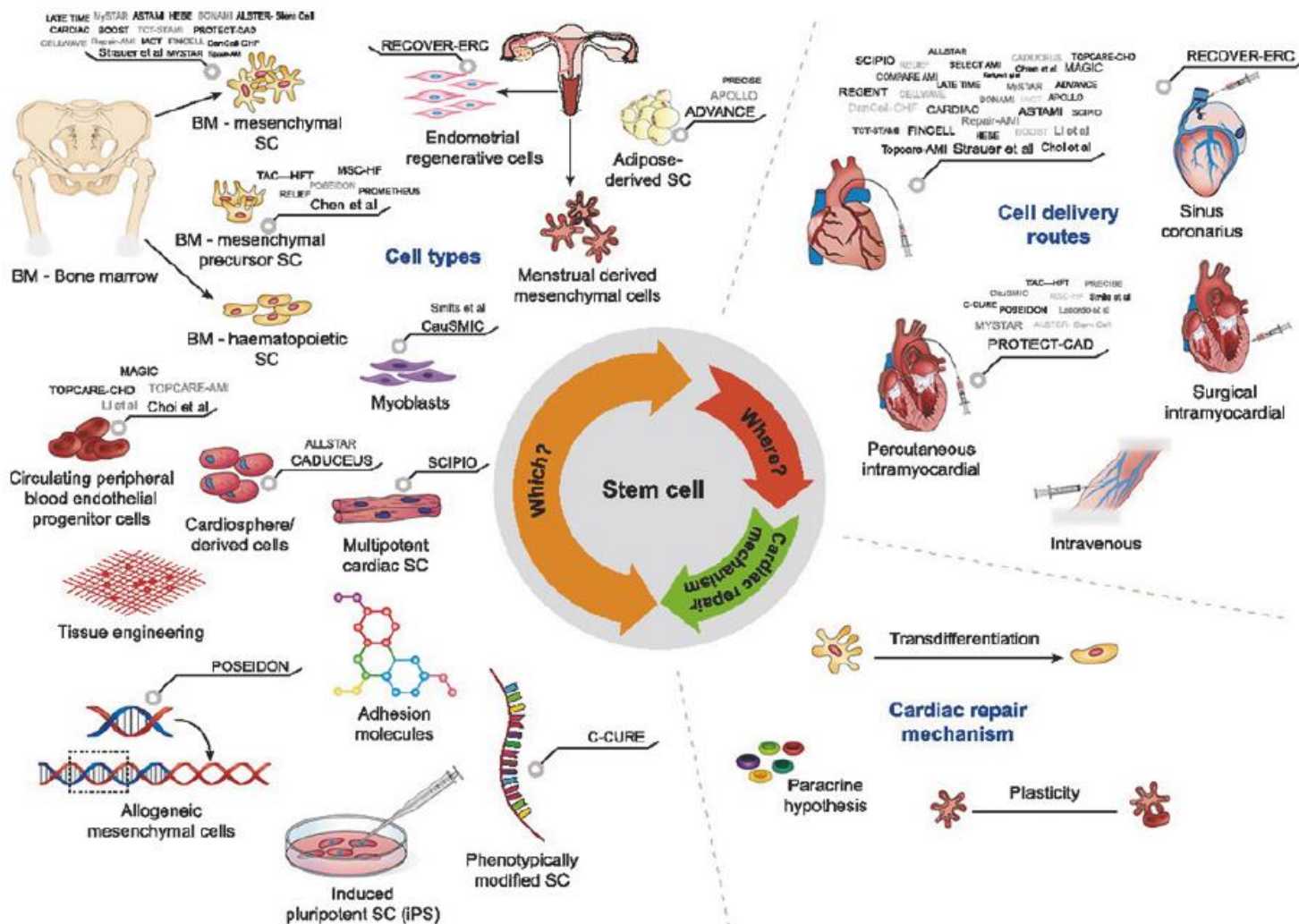
- **Diferents descobriments cabdals van canviar l'antic dogma o visió de què el cor humà adult era un òrgan terminalment diferenciat:**

- cèl·lules mare cardíques residents al cor adult*
(*estudis invalidats recentment per noves troballes)

- processos actius de divisió cel·lular dins el miocardi adult
(<1% events de nova síntesi de DNA en cardiomiòcits per any)

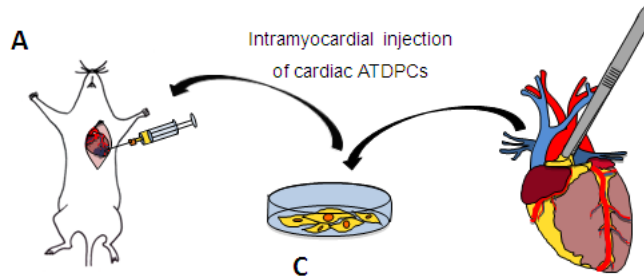
- fenòmens de quimerisme i microquimerisme cardíac



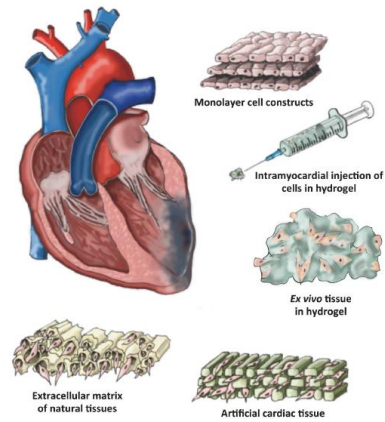


Cellular cardiomyoplasty strategies. From Pavo *et al*, 2014.

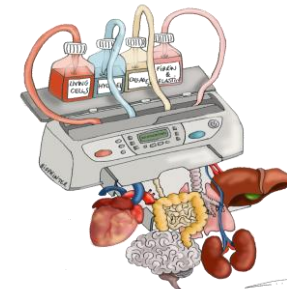
- Cardiomioplastia cel·lular



- Enginyeria de teixits cardíaca



- Bioimpressió 3-D



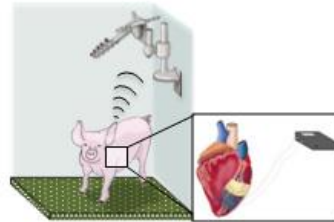
**UCBMSCs
 characterization**



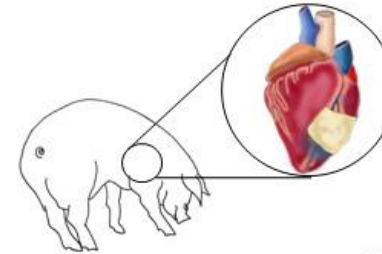
**AGTP
 development**



**Engineered
 Bioimpedance
 Graft**



**Bio-engineered
 Ventricular Grafts**



**AGTP II
 (NCT01473433)**



**First-in-human
 Cardiac Tissue
 Engineering**

2002

2007

2010

2011

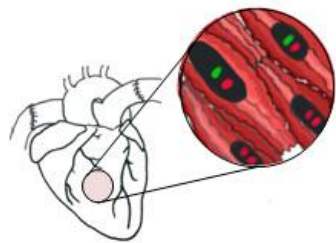
2013

2014

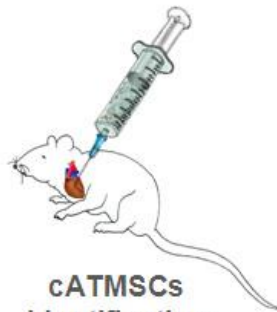
2015

2016

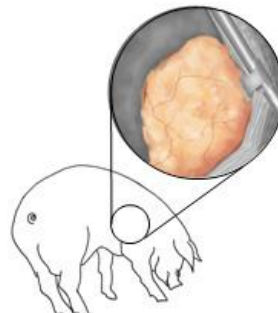
2017



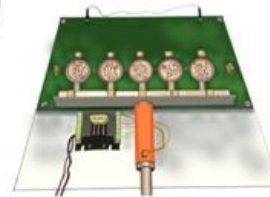
**Cardiac
 chimerism &
 microchimerism**



**cATMSCs
 identification**



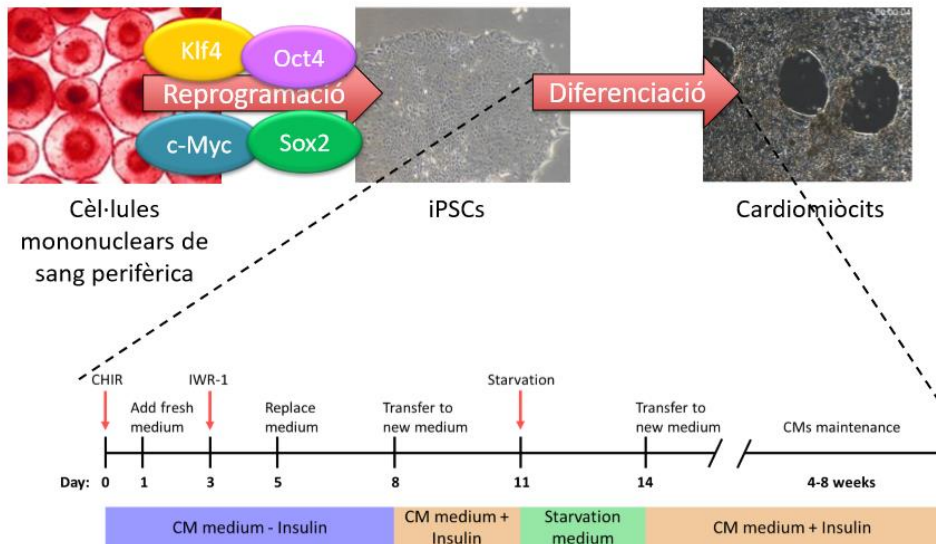
**Pre-clinical
 AGTP**



**Electromechanical
 stem cell
 conditioning**



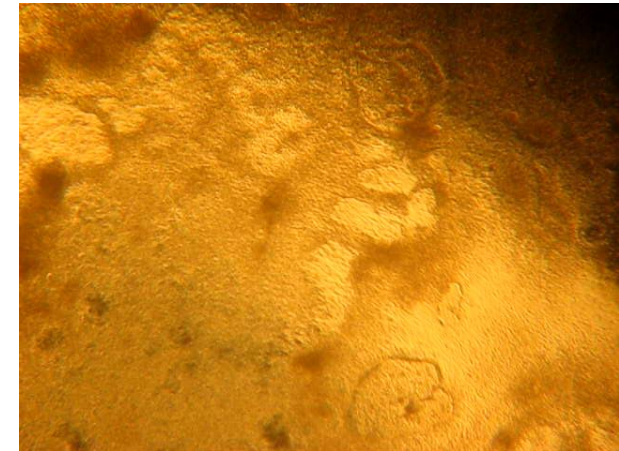
**AGTP I
 Clinical
 Trial**



» Noticias » Ciencia y tecnología



Gurdon and Yamanaka, Nobel Prize in Medicine 2012, cell reprogramming



J Mol Cell Cardiol. 2018 Jan;114:10-19. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.10.002. Epub 2017 Oct 9.

Sodium channel current loss of function in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a Brugada syndrome patient.

Selga E¹, Sendfeld F², Martínez-Moreno R¹, Medine CN², Tura-Ceide O³, Wilmut SI⁴, Pérez GJ¹, Scornik FS¹, Brugada R⁵, Mills NL⁶.

- Cardionet és una iniciativa ideada i desenvolupada a l'empara de la SCC que impulsa la col·laboració entre els investigadors cardiovasculars a Catalunya

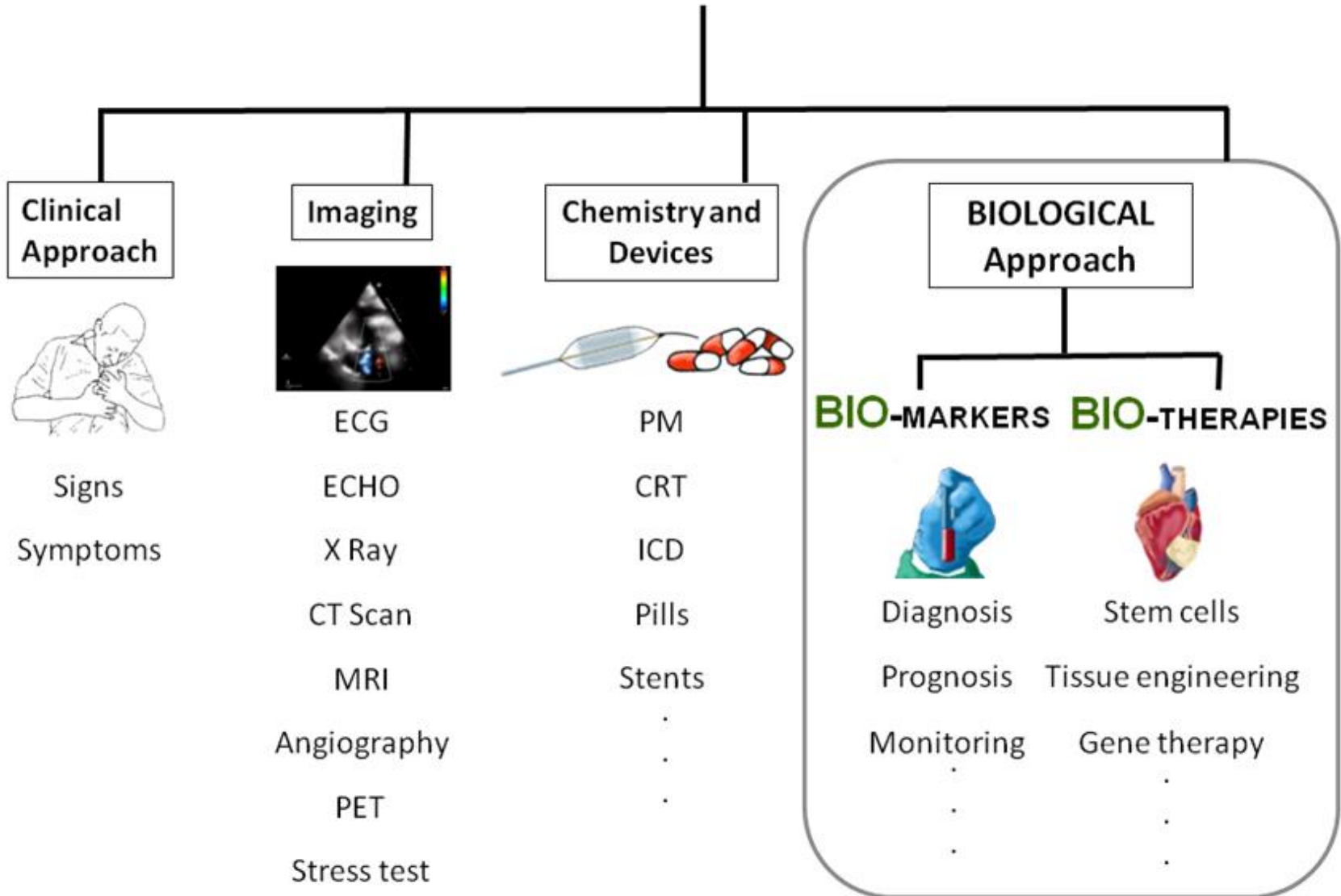
- La **teràpia cel·lular** i d'altres aproximacions (**enginyeria de teixits i bioimpressió 3D**) que se'n deriven aglutinen fins ara la majoria d'esforços aplicats en recerca centrats en regenerar el cor després d'un IM

- Existeixen diverses **fonts cel·lulars (WJMSC)** i **derivats secretats (vesícules extracel·lulars)** que podrien ser potencialment útils per a regenerar el cor després d'un IM segons les nombroses experiències i estudis pre-clínic reportats

- Continua estant justificada la **traslació clínica** d'aquests abordatges? Sí o no? Existeixen aproximacions alternatives? Quines? En aquest punt, caldrà també afrontar complexes regulacions legislatives per a la creació de **nous productes terapèutics** realment eficaços basats en aquests tipus de tecnologies.

- És necessari, des del laboratori de bàsica, seguir explorant el potencial de derivats cel·lulars com, per exemple, el de les vesícules extracel·lulars que, entre d'altres funcions, podrien contribuir a la modulació de la resposta inflamatòria i del remodelat després d'un IM

HEART DISEASE



Cercaterm

We offer open access to our TERMCAT term records, which can be explored using our Cercaterm search tool.

If you require more details, please contact our [Queries Service](#) (you must register).

Basic search

Query text



Language

All



Thematic area

All



Search

[Advanced search](#)

Results for "translació clínica" in all thematic areas

0 MATCHES

0 THAT CONTAINS

0 APPROXIMATES

Cercaterm

We offer open access to our TERMCAT term records, which can be explored using our Cercaterm search tool.

If you require more details, please contact our [Queries Service](#) (you must register).

Basic search

Query text



Language

All



Thematic area

All



Search

[Advanced search](#)

Results for "traslació clínica" in all thematic areas

0 MATCHES

0 THAT CONTAINS

0 APPROXIMATES

W UNIVERSITY of WASHINGTON

ITHS Institute of Translational Health Sciences
ACCELERATING RESEARCH. IMPROVING HEALTH.

TRANSLATIONAL RESEARCH


Translation: The process of turning observations in the laboratory, clinic and community into interventions that improve the health of individuals and the public.

Translational Science: The field of investigation focused on understanding the scientific and operational principles underlying each step of the translational process.

Source: Definitions provided by the National Center for Advancing Translational Sciences 

Translational research includes:

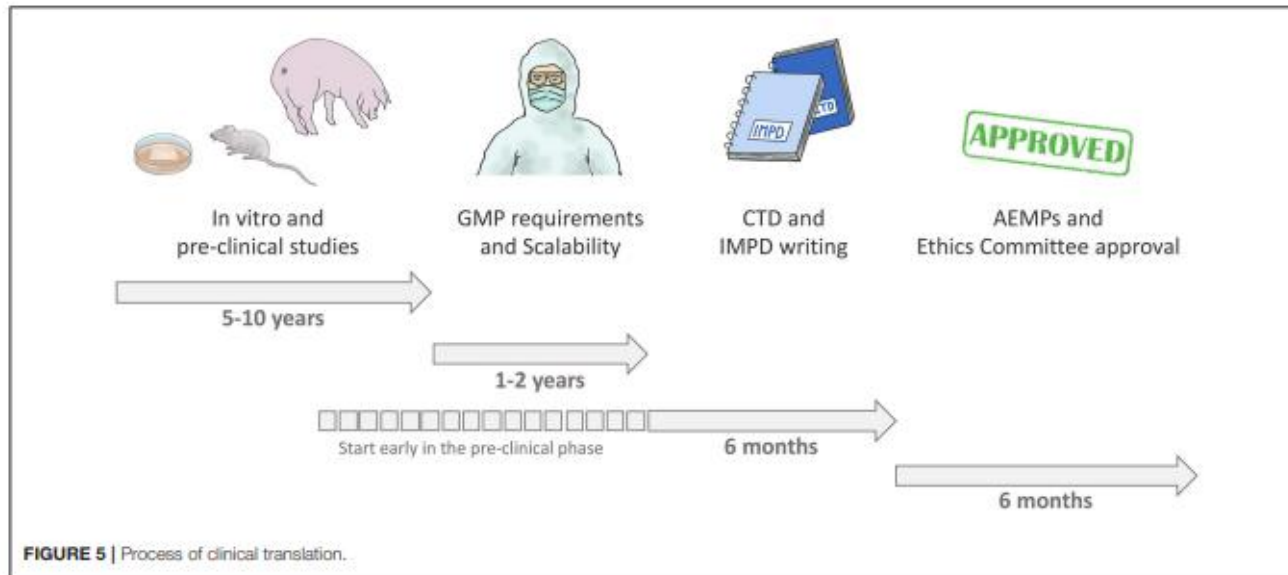
- the process of making discoveries in the research laboratory or in preclinical studies that will have an impact on human health and may lead to the development of studies in humans,
- the process of applying discoveries generated during research in the laboratory, and in preclinical studies, to the development of trials and studies in humans and
- research aimed at enhancing the adoption of best practices in the community. Cost-effectiveness of prevention and treatment strategies is also an important part of translational science.

Source: Based on Institutional Clinical and Translational Science Award (U54) RFA-RM-07-007 CTSA RFA 

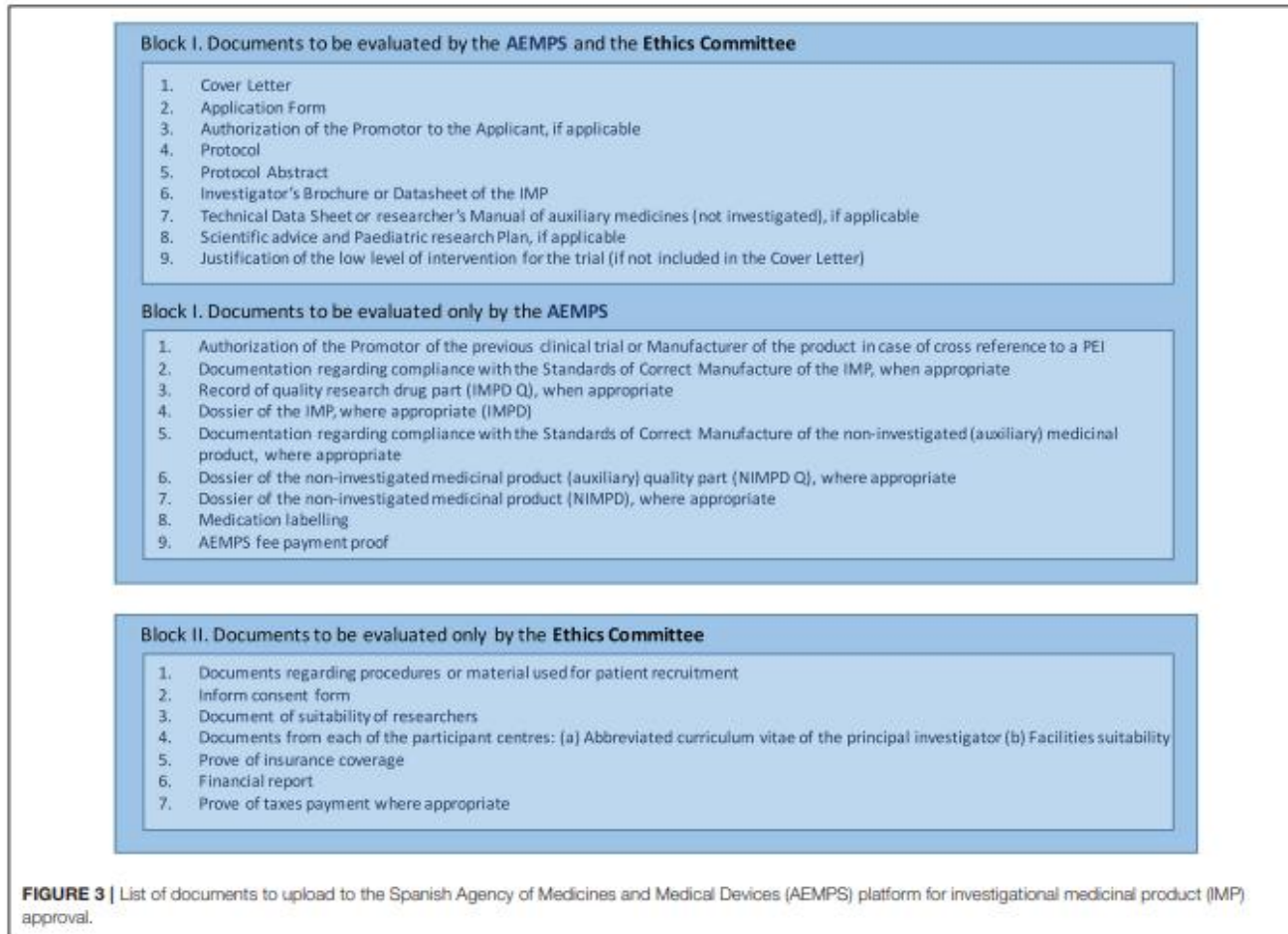
La Investigació translacional pren els descobriments científics fets al laboratori, a la clínica o al camp i els transforma en nous tractaments i enfocaments d'atenció mèdica que milloren la salut de la població

Gastelumutia et al.

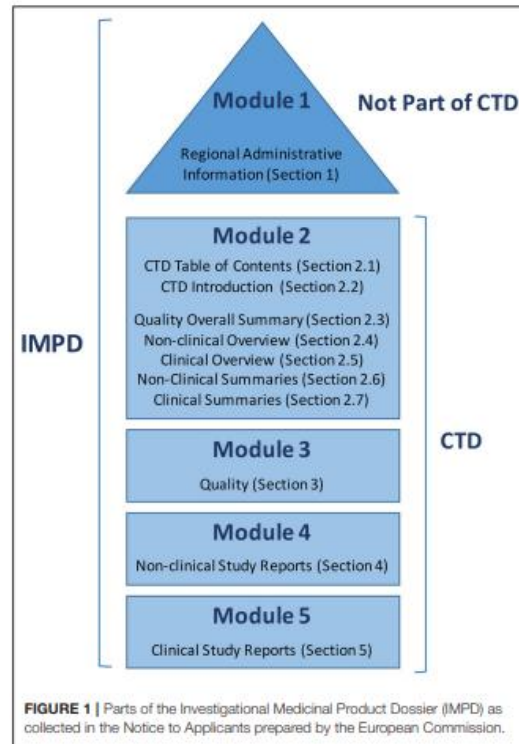
From Preclinical Evidence to ATMP



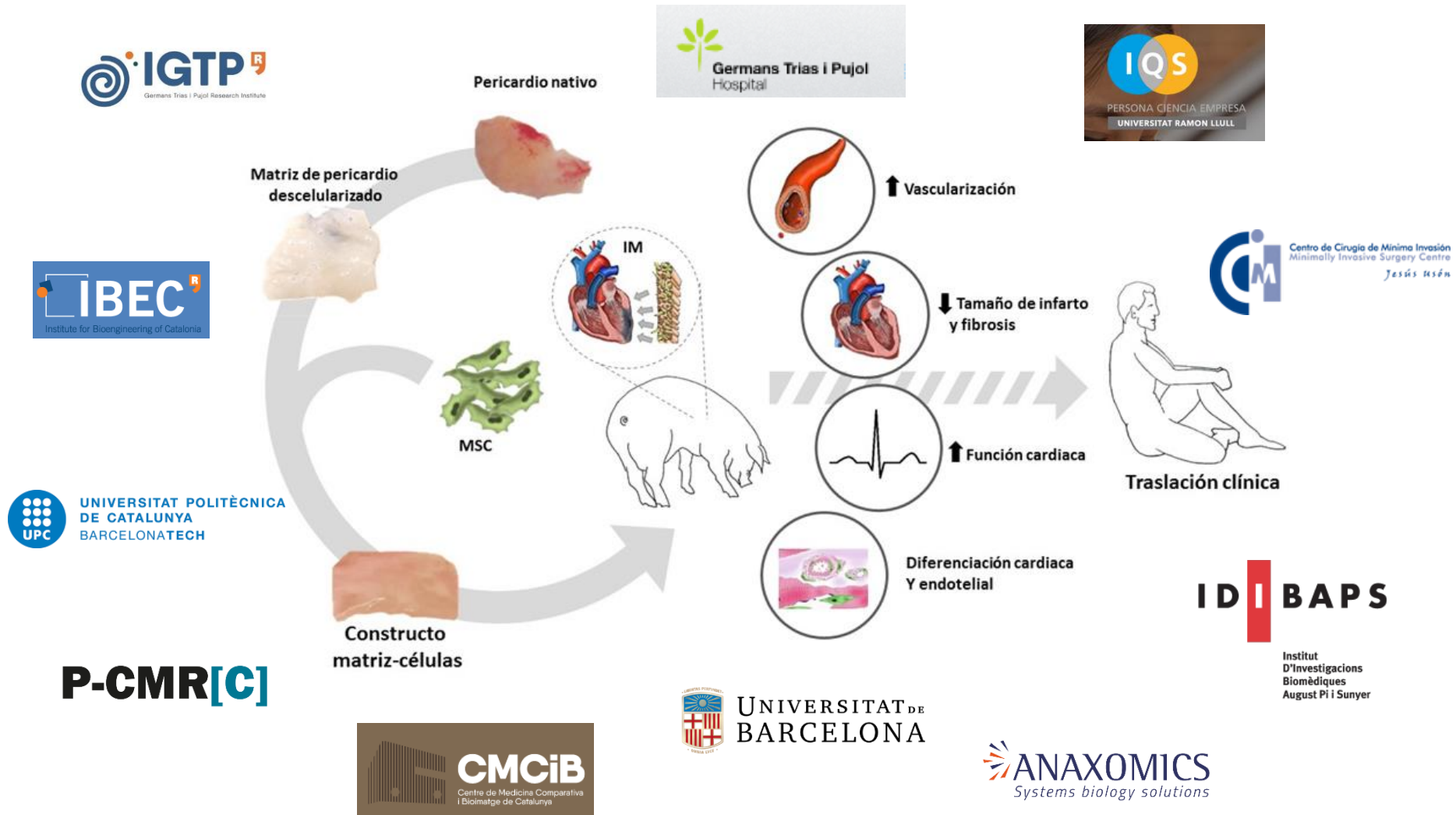
AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



IMPD, Investigational Medicinal Product Dossier



Un llarg període de recerca, estudis, resultats, col·laboracions, esforços, expectatives...



PERICORD, un producte terapèutic avançat doble al·logènic contra l'infart de miocardi

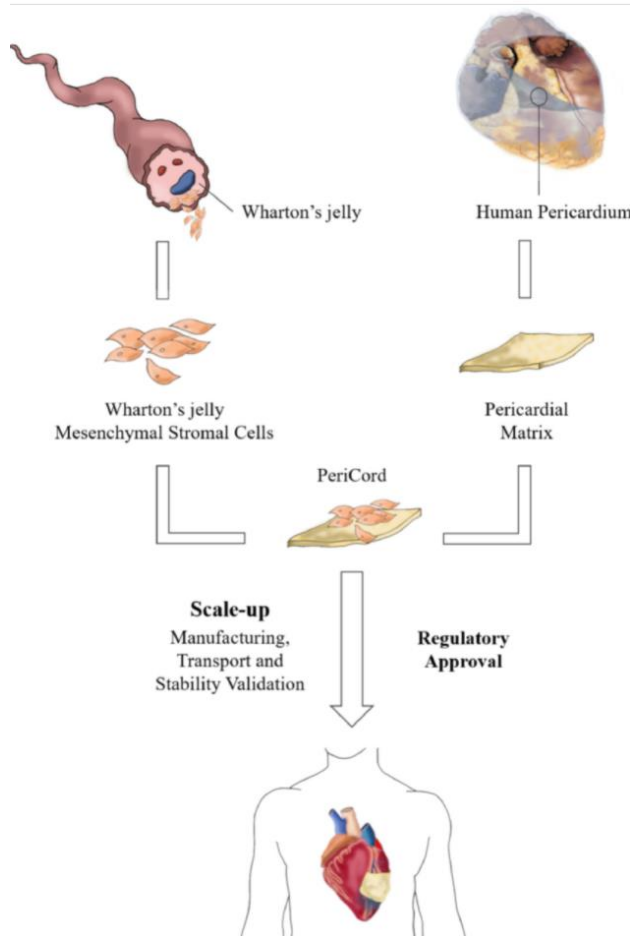


Table 2. Specifications for preclinical construct and finished PeriCord human bioimplant.

	Preclinical construct	PeriCord human bioimplant
Active ingredient		
Viable cells	Porcine MSCs	Human WJ-MSCs
Density	$0.875 \times 10^6 / \text{cm}^2$	$(0.62-0.93) \times 10^6 / \text{cm}^2$
Dose	1.75×10^6 cells	$(7-15) \times 10^6$ cells
Viability	$\geq 70\%$	$\geq 70\%$
Excipient		
Definition	Vehicle	Vehicle
	Hydrogel PuraMatrix™	Hydrogel PuraStat™
	Sucrose	Sucrose
	Phosphate buffered saline	Plasmalyte®148
Vehicle	Decellularised, lyophilised, and irradiated human pericardium	Decellularised, lyophilised, and irradiated human pericardium
Vehicle size	2 cm ²	12-16 cm ²



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

REFERENCIA: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN SUSTANCIAL A UN ENSAYO CLINICO AUTORIZADO

DESTINATARIO: FLS Research Support
Ctra. Canyet sn
08916 Badalona/Barcelona (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Promotor: Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol / Banc de Sang i Teixits de Barcelona (IGTP/BST)
Can Ruti Campus, Ctra de Can Ruti, Camí de les escoles s/n
08916 Badalona/Barcelona (España)

Ensayo clínico: Nº EudraCT 2018-001964-49 y título **Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial)**

Modificación sustancial: Nº 1 de fecha 11/02/2019 referente a **Enmienda al protocolo v. 3.0 de fecha 5 de febrero de 2019**

Fecha solicitud válida: 12/02/2019

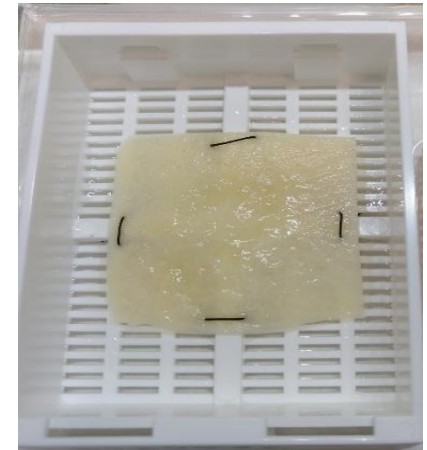
Una vez evaluada la solicitud de modificación sustancial previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

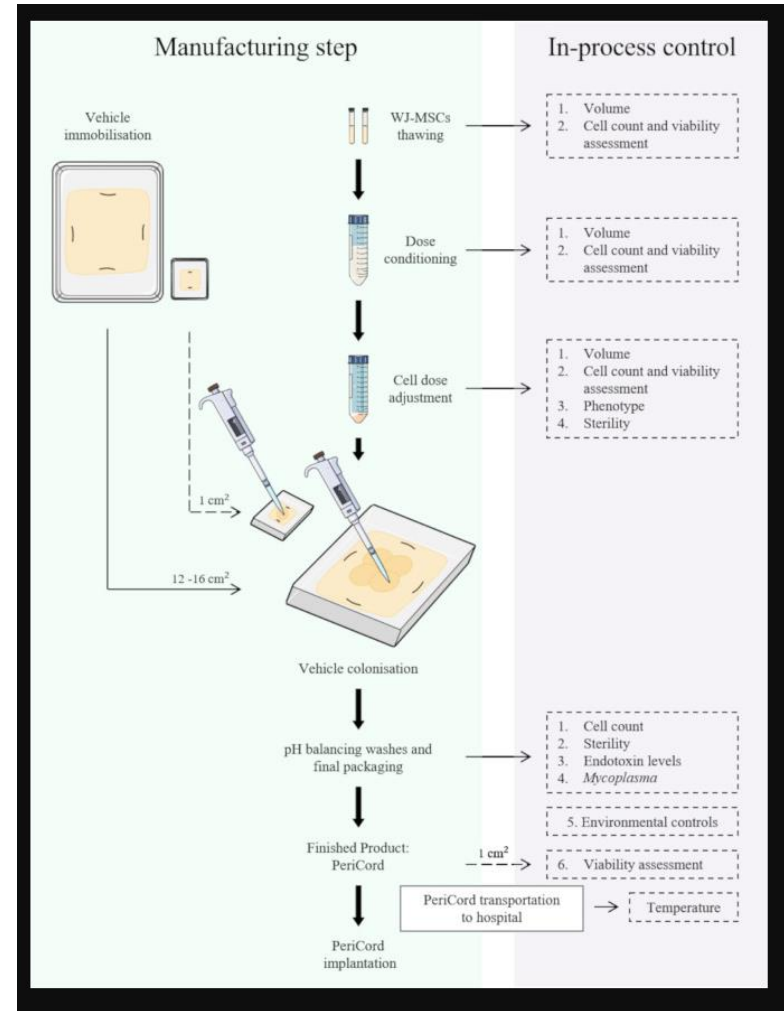
AUTORIZAR la modificación sustancial solicitada.

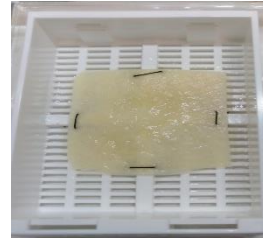
Product specifications

Assay	Limits acceptance
Dose	7-15 x10 ⁶ total viable MSC,WJ*
Viability	≥ 70%
Size	12-16 cm ²
Endotoxin	≤ 4 EU/mL
Mycoplasma	negative
Sterility	sterile
Environmental particles	according to GMP
Environmental microbiology	according to GMP



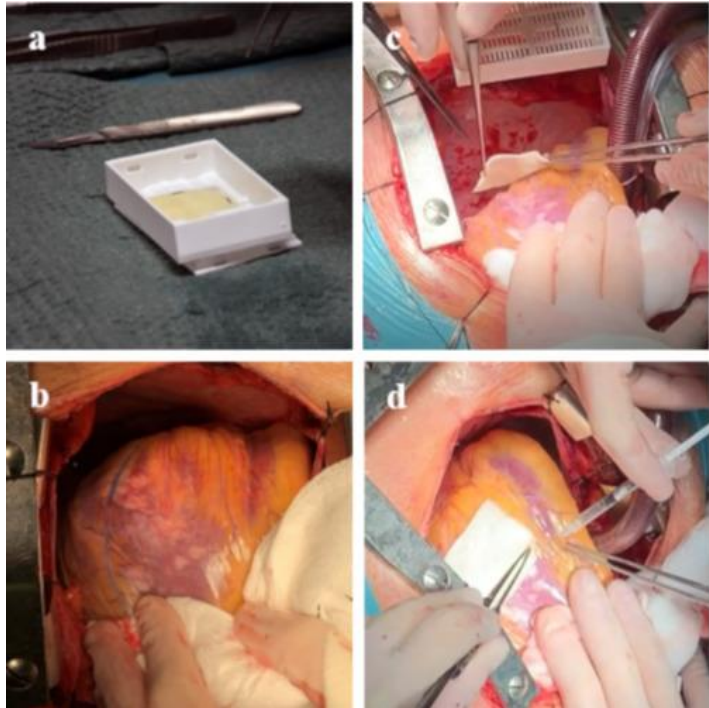
* XCEL-UMC-BETA amb aprovació de l'AEMPS per altres usos





- ✓ PeriCord va ser aprovat per l'AEMPS i el comitè ètic local (PEI-18-140) per ser utilitzat en pacients del HUGTiP (Eudra CT No. 2018-001964-49)
- ✓ L'assaig PERISCOPE és un assaig clínic unicèntric, de fase I, doble cec (pacients i cardiòleg clínic) (NCT03798353)

- **L'objectiu principal és estudiar la seguretat de la implantació del PeriCord**, segons l'anàlisi d'una combinació d'esdeveniments clínics greus (mort o re-hospitalització per qualsevol causa) i possibles reaccions adverses
- Els **endpoints secundaris inclouen arítmies, biomarcadors, ressonància magnètica i dades de qualitat de vida**, que poden aportar una visió més global del possible benefici
- L'assaig inclou un total de **12 pacients amb cicatrius no revascularitzables candidats a revascularització quirúrgica d'altres àrees**, inclosos dos pacients roll-in i deu pacients aleatoritzats a grups control o tractament (1:1)
- Després de la inclusió a l'estudi (1^a visita), els pacients control se sotmeten a bypass per les regions revascularitzables mentre que els pacients en tractament es a bypass i reben el PeriCord sobre la cicatriu miocardiàca no revascularitzable
- Tots els pacients tenen visites de seguiment a una setmana després de l'alta i a 3, 6 i 12 mesos
- Finalització de seguiment (1 any): **setembre 2022**



First implantation of PeriCord



- ✓ Implantació ràpida de PeriCord assegurada amb gotes de cola quirúrgica (Glubran®2, CardioLink) a les vores de l'infart inferior no revascularitzable del pacient

Conclusions

- Els resultats de l'estudi PERISCOPE poden ser importants per avançar cap a l'aplicació clínica de nous productes basats en l'enginyeria de teixits contra l'infart de miocardi i obtenir dades preliminars valuoses sobre seguretat i possible impacte sobre funció cardíaca i qualitat de vida del pacient
- En aquest context, l'enginyeria de teixit cardíac, que combina cèl·lules mare i matrius naturals o sintètiques és una opció terapèutica avançada. Tanmateix, la transducció clínica d'aquest abordatge és a dia d'avui molt escassa per poder consolidar o impulsar definitivament aquesta prometedora àrea de recerca
- Els avenços en aquesta àrea poden millorar la nostra comprensió sobre quins són els mecanismes d'acció subjacents a les capacitats immunomoduladores i reparadores de les WJMSC i/o potencials derivats
- El medicament de teràpia avançada PeriCord és pioner i podria esdevenir una nova opció terapèutica per als pacients infartats pels quals els tractaments actuals són molt agressius o limitats
- Cardionet esdevé, a l'empara de la SCC, un espai més de trobada per fomentar col·laboracions i llaços entre les institucions i grups de recerca escampats per la nostra geografia

“There are no impossible dreams...” — Antoni Gaudi

“... such as that envisioning the repair of broken heart?” — iCor

Gràcies per la vostra atenció!!!!

