



LA APLICACIÓN DE LOS ORGAN-ON-A-CHIP EN FASES PRECLÍNICAS PARA REVOLUCIONAR EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

El estado actual del descubrimiento de nuevos fármacos presenta un gran problema: cada vez es más caro llevar un nuevo medicamento al mercado. Esta tendencia se denomina la Ley de Eroom (nombre originado de la inversa de la Ley de Moore), que se describe como el descenso del número de fármacos que llegan al mercado por cantidad de dólares invertidos a lo largo del tiempo.



BRUNO K. RODIÑO,
CSO en Bflow.

Un buen ejemplo de esta tendencia es que los nuevos medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) por cada mil millones de dólares estadounidenses en I+D se han reducido a la mitad aproximadamente cada 9 años desde 1950. Aunque este es un problema multifactorial, se ha identificado a uno de los principales protagonistas: la alta tasa de fallo de los nuevos fármacos en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos son el proceso con mayor coste y que lleva más tiempo para llevar un nuevo fármaco al mercado. Sorprendentemente, pese a este gran coste asociado, el porcentaje de fallo de los nuevos fármacos en los ensayos clínicos es demasiado alto (se estima que entre el 70 y el 90%). La combinación entre los elevados costes, la duración de los ensayos y los altos porcentajes de fallo tienen un efecto directo en la ley de Eroom, de manera que cualquier mejora tecnológica que permita revertir esta situación tendrá un gran impacto en la tendencia actual.

En este sentido, para poder entender qué es lo que se puede mejorar, es necesario analizar cómo funciona el descubrimiento de nuevos fármacos. Al inicio son necesarios los conocimientos moleculares básicos de cómo funcionan las enfermedades para poder encontrar las dianas terapéuticas. A continuación, se realiza un estudio de cómo poder actuar sobre estas dianas con fármacos, identificando los más efectivos (líderes o cabezas de serie) en ensayos *in vitro*.

Entonces, una vez que están definidas las moléculas líderes, se define su toxicidad y eficacia como terapia en la fase de ensayos preclínicos biológicos. En este punto se prueban las moléculas candidatas primero en cultivos celulares y luego se ensayan en modelos animales. Una vez se supera la fase preclínica, el fármaco estaría listo para entrar en los ensayos clínicos para demostrar la seguridad y eficacia en humanos. Es importante destacar tres puntos susceptibles de mejora en los ensayos preclínicos biológicos como puerta a los ensayos clínicos:

- La falta de un modelo intermedio entre el cultivo celular y los animales de experimentación.
- La consideración del modelo animal como el último control antes de ensayos en humanos, teniendo unas características fisiológicas diferentes.
- Cualquier mejora en la fiabilidad de los datos preclínicos podría ahorrar muchos ensayos clínicos, centrando los esfuerzos, tiempo y dinero en las mejores opciones.

De estos puntos críticos podemos extraer la conclusión de que la mejora de los modelos celulares humanos sería esencial para cambiar la baja tasa de éxito de los fármacos en fases clínicas. Los sistemas celulares actuales en pocillos de plástico son útiles porque son económicos y fácilmente escalables, pero la información biológica que se obtiene de ellos está limitada por la baja relevancia fisiológica. Por el contrario,

Los modelos animales tienen una alta complejidad fisiológica, pero no son fáciles de escalar, tienen un alto coste y, basado en la tasa actual de fallo de los ensayos clínicos, no sirven para seleccionar efectivamente los mejores candidatos. Todos estos factores han llevado a la idea del desarrollo de modelos celulares humanos avanzados, que puedan ser usados entre el primer cribado con modelos celulares en pocillos de plástico y los modelos animales. Estos modelos podrían no solamente reducir el uso de los modelos animales, sino que, al reproducir la fisiología y biología humanas de manera más fiel, podrían predecir los efectos del fármaco en las fases clínicas. Así, podríamos tener una tecnología que mejoraría la disponibilidad de nuevas terapias para los pacientes a menor coste, con tiempos de desarrollo menores y con una reducción significativa en el uso de animales de experimentación.

Estado de la tecnología en modelos celulares avanzados

Los modelos celulares avanzados han sido desarrollados en dos direcciones principales: la generación de organoides/esferoides y la fabricación de los Organ-on-a-chip.

Los organoides/esferoides provienen de los avances en el conocimiento del desarrollo celular y nuevas técnicas de cultivo celular. Los esferoides son agregados de células interesantes para las investigaciones y terapias oncológicas, ya que son sistemas relativamente sencillos de formar y que pueden reproducir parte de las características del microambiente tumoral. Por otra parte, los organoides son pequeños órganos autoformados por estímulos de diferenciación celular. Tienen la ventaja de tener una composición celular compleja, que es de gran utilidad en órganos como el intestino, pero la auto-organización de estos sistemas hace que no puedan tener características geométricas controladas, disminuyendo la reproducibilidad de los resultados y la ausencia de ciertas condiciones fisiológicas como una correcta vascularización.

El otro tipo de modelo son los Organ-on-a-chip, que surgen de la unión de sistemas de microfabricación y los cultivos celulares. Esta combinación tiene la ventaja de poder aunar las características biológicas de distintos cultivos celulares con geometrías fisiológicas controladas. De esta manera, se forman sistemas donde se pueden generar regiones anatómicas interesantes, como las bifurcaciones vasculares, además de poder añadir estructuras y materiales como membranas o matrices extracelulares. La combinación de estas tecnologías permite reproducir las características físico-biológicas de los órganos humanos, pero *in vitro*, de manera reproducible e incluso con la capacidad de realizar múltiples ensayos automatizados en paralelo. En los primeros modelos de Organ-on-a-chip tanto las geometrías como las características de las células usadas no se ajustaban a las condiciones fisiológicas, pero con el paso de los años, estos sistemas se acercan cada

vez más a los órganos humanos incorporando tamaños, geometrías, condiciones de flujos fisiológicos con matrices biológicas y células diferenciadas, como en el caso de las células madre pluripotenciales inducidas. El uso de estos sistemas se ha extendido para cubrir múltiples necesidades como:

- Reproducir distintos órganos/sistemas como los vasos sanguíneos, el lecho microvascular, la barrera hematoencefálica, el hígado, pulmón, cartílago, ojo, corazón, intestino o riñón entre otros.
- Simular condiciones en la enfermedad como por ejemplo vasos sanguíneos y retina en condiciones diabéticas o hígado graso no alcohólico.
- La aplicación de los Organ-on-a-chip en el descubrimiento de fármacos, siendo una herramienta con gran utilidad en el testado preclínico de fármacos. Estos sistemas son especialmente interesantes para el ensayo de la toxicidad, de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y de la eficacia de los fármacos sobre la diana terapéutica.

En este sentido los Organ-on-a-chip surgen como una de las mejores alternativas para mejorar la fiabilidad de los datos preclínicos, reducir el uso de los modelos animales y poder cambiar drásticamente la tendencia observada en la ley de Eroom.

Futuro de los Organ-on-a-chip

Cuando hablamos de las posibilidades de los Organ-on-a-chip en el impacto en el descubrimiento de nuevos fármacos no tenemos que pensar en un futuro muy lejano. El número de laboratorios de investigación y compañías farmacéuticas que están añadiendo esta tecnología a sus procesos es creciente. Por ejemplo, el número de artículos científicos que usan Organ-on-a-chip crece cada año un 47% como media, indicando la velocidad a la que se incorporan estos sistemas a nivel científico. Además de este impacto en el mundo académico, los sistemas Organ-on-a-chip tienen una aplicación directa en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que se estima que la incorporación de esta tecnología reducirá el coste de los proyectos de I+D, aumentará la tasa de éxito de los ensayos clínicos y acortará los tiempos de desarrollo. En esta dirección, Franzen y colaboradores publicaron en 2019 un estudio del impacto económico de los Organ-on-a-chip basado en encuestas a expertos, evaluando el efecto esperado de la tecnología en los costes de I+D en los próximos 5 años. Como consecuencia el estudio estimó que la aplicación de los Organ-on-a-chip llevarían a una reducción de entre 10 y 26% de los costes de I+D en el descubrimiento de fármacos, que tendría como consecuencia un ahorro de entre 169 y 706 millones de dólares por fármaco que llega al mercado. Recientemente, el Innovation and Quality (IQ) consortium realizó un ensayo con 27 fármacos (tanto hepatotóxicos como no tóxicos) usando un Liver-on-a-chip, mostrando que fueron

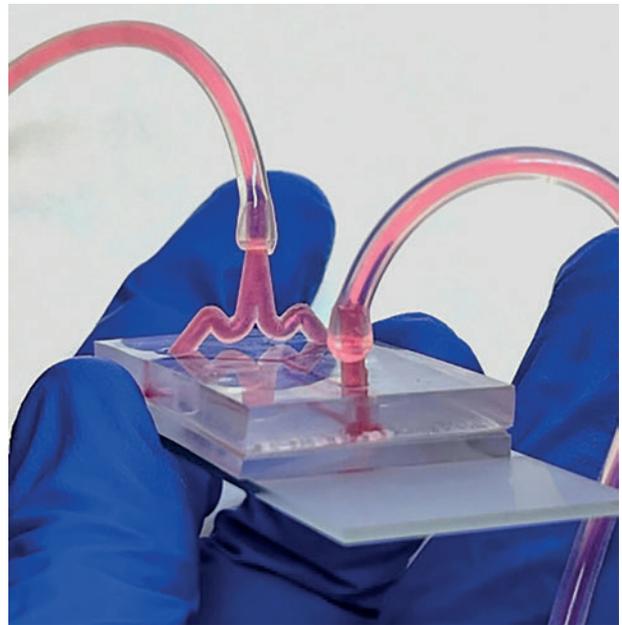
Drug development

capaces de detectar la toxicidad hepática con una sensibilidad de un 87% y una especificidad del 100%. En el propio estudio realizaron un análisis del valor económico de la implementación de estos sistemas en el descubrimiento de nuevos fármacos, estimando que la aplicación de estos sistemas permitiría un cribado efectivo de 11.3% de los fármacos en desarrollo con un ahorro de 3 mil millones de dólares en aumento de la productividad en I+D.

De esta manera, los Organ-on-a-chip tendrán un efecto amplio en todas las fases de descubrimiento de nuevos fármacos, teniendo el mayor impacto en la optimización de los compuestos líderes, la fase preclínica y la tasa de éxito en la fase 2 del ensayo clínico. Pero, aunque los estudios de las ventajas del uso de Organ-on-a-chip apuntan a que pueden revolucionar la dinámica actual, aún falta una incorporación más general de estos sistemas en la industria farmacéutica. Esto es en parte debido a que la mayoría de los desarrollos y aplicaciones se enmarcan en el mundo académico, con sistemas difíciles de implementar, fabricar y con baja estandarización para ensayos a gran escala. Como dice Donald Ingber, uno de los referentes mundiales en el desarrollo de los Organ-on-a-chip, la falta de estandarización y automatización se solucionará gracias al desarrollo de estos sistemas por empresas, que llevará a una competencia comercial que servirá para establecer las bases del uso de esta tecnología en procesos industriales.

En esta línea, las agencias reguladoras (FDA y la European Medicines Agency, EMA) llevan años estudiando la incorporación de estos sistemas en la práctica preclínica. La FDA ha comenzado un programa de Nuevos Métodos Alternativos (New Alternative Methods Program) para apoyar el desarrollo y regulación de estas tecnologías. En Europa se está avanzando en la misma dirección y para ello ha formado la Innovation Task Force en 2021, que es un grupo multidisciplinar específico para poder implementar los nuevos métodos en la aplicación de las 3Rs (reemplazar, reducir y refinar el uso de animales). Además de los grupos de trabajo descritos, el 29 de diciembre 2022 sucedió un gran hito en la incorporación de los Organ-on-a-chip en los procesos de cribado de fármacos, ya que se ha aprobado el Modernization Act en el congreso de EEUU, en el que literalmente se cita "permite alternativas a los animales de experimentación para aplicaciones de productos farmacéuticos y biológicos". En este sentido, mientras la FDA no prohíbe el uso de animales de experimentación, sí que está incentivando el descenso en su uso de manera activa. Este tipo de iniciativas se expanden más allá de la FDA, ya que la U.S. Environmental Protection Agency (EPA) ha establecido un marco más restrictivo, proponiendo reducir el uso de animales de experimentación en un 30% para 2025 con la intención de que se dejen de usar para 2035.

Pero la reducción en el uso de animales exigida por las agencias reguladoras es una decisión delicada ya que, aunque



está claro que es necesario optimizar el uso de los animales de experimentación, tampoco se pueden introducir fármacos en los ensayos clínicos sin suficiente evidencia. En este sentido, se necesita disponer de los sistemas de Organ-on-a-chip más avanzados, con planes concretos para apoyar su desarrollo y uso. Para esto se necesita una nueva generación de sistemas de Organ-on-a-chip que incluyan mejoras en las geometrías, condiciones de flujo, cultivos celulares complejos e integración capacidades adicionales como son matriz extracelular y biosensores. En este sentido, BFlow (una spin off de la universidad de Santiago de Compostela y el Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela) ha desarrollado organ-on-a-chip con una nueva tecnología híbrida de fabricación que permite implementar todos los avances necesarios para poder desarrollar los sistemas de organ-on-a-chip modernos. Estos sistemas permiten reproducir las condiciones fisiológicas de los órganos humanos con una alta reproducibilidad, siendo sencillos de incorporar tanto en laboratorios de investigación como en los departamentos de I+D+i de las industrias farmacéuticas.

Para concluir, estamos en el momento adecuado para asistir a esta revolución tecnológica que permitirá cambiar las dinámicas en el desarrollo de nuevos fármacos de las últimas décadas. En ese sentido, es importante incorporar los Organ-on-a-chip en los procesos de cribado de fármacos para poder situarnos como líderes en la carrera tecnológica internacional ya que, si se implementan correctamente, podremos entrar en una nueva época dorada en el sector biotecnológico y farmacéutico. Y como consecuencia, no solamente se reducirá el uso de modelos animales, sino que permitirá cubrir la siempre presente necesidad de nuevos y mejores fármacos para los pacientes.



EXPOQUIMIA

Encuentro Internacional
de la Química

30 MAYO - 2 JUNIO 2023
RECINTO GRAN VIA



Fira Barcelona

www.expoquimia.com

#EXPOQUIMIA2023   



Connecting

industry, society & sustainability

Expoquimia es el lugar donde exponer, conocer y compartir las soluciones y los proyectos que el sector químico industrial ya está aplicando para resolver los grandes retos de futuro. Es el momento de establecer nuevas conexiones y adoptar soluciones innovadoras para generar el cambio necesario en las industrias, las personas y el planeta.

Participa en Expoquimia 2023 y conecta con el cambio.