

PATOLOGÍA & INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Papel del patólogo veterinario

PATOLOGÍA COMPARADA: CONTRIBUCIÓN DE LA
PATOLOGÍA VETERINARIA AL TRATAMIENTO DE
LAS ENFERMEDADES HUMANAS.

Neus Prats Costa
Patología y Toxicología Predictiva
Almirall

Función del patólogo veterinario en el descubrimiento de nuevos fármacos

Agenda:

1. Introducción
 - Proceso de I + D de nuevos fármacos
 - Proceso de I + D: Contribución del Patólogo
2. Patología/Enfermedades de los Animales de Laboratorio
3. Patología Experimental
 - Modelos de enfermedad: caracterización histopatológica
3. Patología Toxicológica
 - Estudios de toxicología en fases de I + D
4. Medicina Translacional
 - Biomarcadores de eficacia y seguridad
5. Conclusiones

Proceso de I + D de nuevos fármacos



Fase de Hits:

Primeras moléculas químicas con las que se empieza a trabajar en busca de *leads* o cabezas de serie.

Fase de hit a lead:

Modificación del *hit* en busca de *leads* optimizables. Puesta a punto de herramientas químicas y biológicas.

Fase de lead a candidato/ Optimización del lead:

Ensayos para la caracterización de una molécula desde el punto de vista de actividad, eficacia, ADME y seguridad.

Fase preclínica:

Fase del desarrollo de fármacos en la que se realizan todos los estudios de toxicología/seguridad y PK necesarios para poder realizar las fases clínicas.

Fase clínica:

Fases en la que se prueban los nuevos fármacos en voluntarios humanos (Fase I/Fase II/Fase III).

Proceso de I + D: Contribución del Patólogo



Selección y validación de dianas:

Valoración de la expresión y función de la diana en modelos *in vivo* para verificar la relevancia de la diana en la enfermedad a tratar.

Según su expresión y función, valorar los posibles efectos tóxicos derivados de su inhibición/activación.

Fase de hit a lead:

Participación en el desarrollo de los modelos *in vivo* de patología para la valoración de la eficacia de los compuestos.

Fase de lead a candidato:

Valoración de la eficacia y toxicidad en modelos animales.

Medicina translacional: evaluación e identificación de biomarcadores de eficacia y toxicidad.

Fase preclínica:

Valoración en estudios de toxicología regulatorios.

Medicina translacional: evaluación e identificación de biomarcadores de toxicidad.

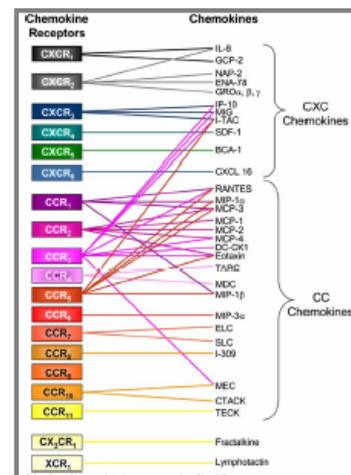
Patólogo: Áreas de Conocimientos

- Anatomía, Fisiología y Patología animal y humana (rata/ratón/perro/primate/otras spp/humanos)
 - Tapetum lucidum, vesícula biliar...
 - Reflejo del vómito
 - Neoplasia: Histiocitoma canino



Patólogo: Áreas de Conocimientos

- Biología celular y molecular
 - Heterófilos: cobayo, conejo,...
 - Expresión de receptores celulares
 - Mediadores inflamatorios (Quimiocinas, Citoquinas,...)
 - IL8 gen humano
 - KC gen ratón
 - CINC gen rat



- Otras disciplinas: Farmacología, Química Médica, ...
 - Integración en equipos multidisciplinares

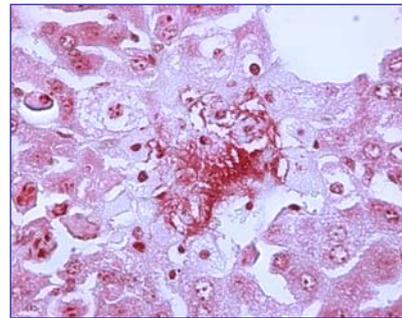
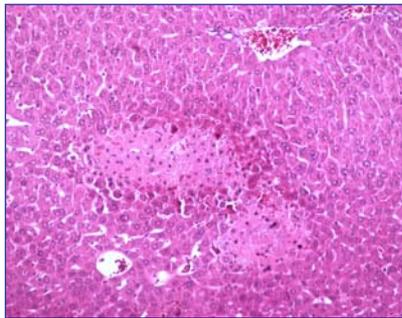
Patología/Enfermedades de animales de laboratorio

- Conocimiento de las enfermedades propias de los animales de laboratorio.



- Múltiples enfermedades/agentes infecciosos y especies animales
- Generalmente cursan de forma subclínica
- Posibles interferencias con los resultados experimentales

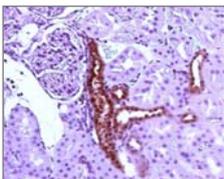
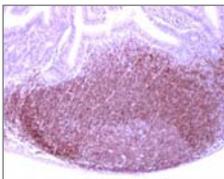
- Ej. Enfermedad de Tyzzer en ratón. Tratamiento con Ac anti-neutrófilos en un estudio para conocer los mecanismos de hepatotoxicidad de un compuesto para artritis reumatoide.



Patología experimental (I)

- Contribución a la selección de la diana terapéutica

- Desde el punto de vista de la *eficacia* y la *seguridad*:
 - Patrón de expresión en diferentes tejidos: similitudes entre humanos y la especie animal utilizada como modelo experimental.
 - ej. Diferente patrón de expresión de receptores inflamatorios o su ausencia en alguna de las especies.
 - Predicción de su contribución al desarrollo de la patología a tratar y de los posibles efectos adversos derivados de su inhibición y/o activación.
 - ej. Proteína expresada en linfocitos, mastocitos, células musculares, células endoteliales.

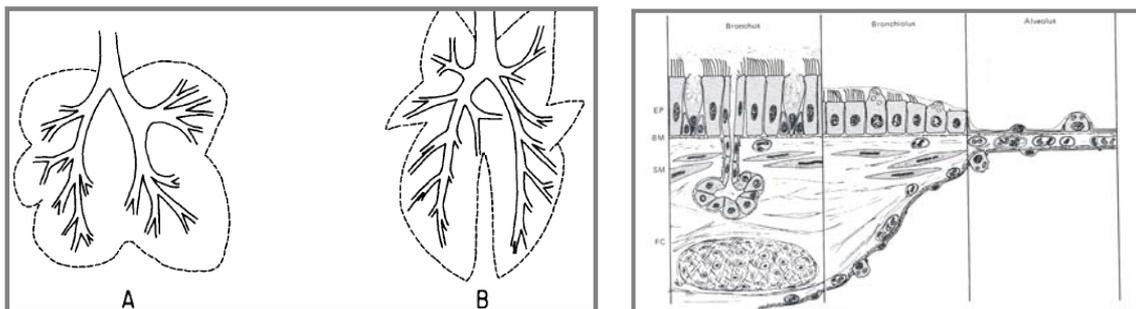


Patología experimental (II)

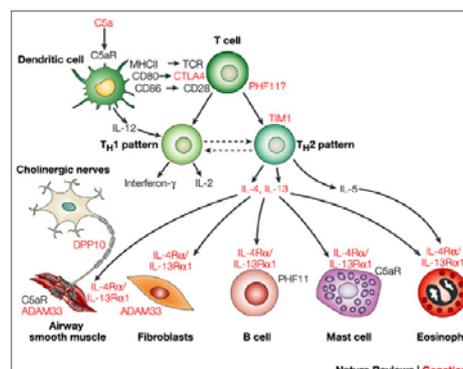
- Caracterización histopatológica de los diferentes modelos *in vivo* de patología.
 - Diferentes áreas terapéuticas/Múltiples patologías/ Distintos modelos *in vivo*.
 - Conocimiento de la patofisiología de la enfermedad en humanos.
 - Desarrollo del modelo animal, validación e incorporación en la cascada de screening de los diferentes programas de investigación:
 - elección de la especie animal más adecuada
 - caracterización funcional e histopatológica del modelo

Ej. Área terapéutica: Respiratorio → Asma alérgico

- Anatomía e histología comparadas del pulmón.



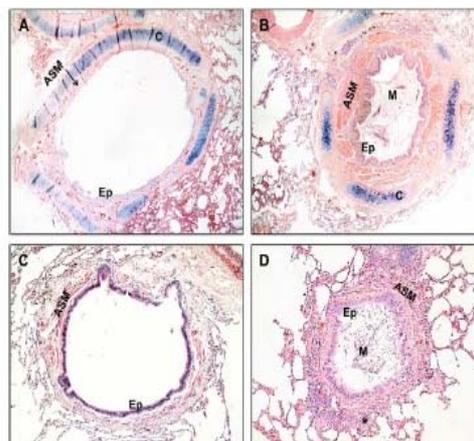
- Fisiopatología comparadas.



Asma alérgico: histopatología en humanos

- La enfermedad se caracteriza por diferentes grados de inflamación crónica y alteraciones estructurales de las vías aéreas.
- El **componente inflamatorio** mayoritariamente está formado por eosinófilos, linfocitos, neutrófilos y mastocitos.
- El **componte estructural/remodelación** de vías aéreas incluye una serie de alteraciones en composición, contenido y organización de varios constituyentes celulares y moleculares de la pared de las vías aéreas:

- Descamación del epitelio bronquial
- Metaplasia de células caliciformes
- Engrosamiento subepitelial
- Incremento de la capa muscular
- Hipertrofia de glándulas bronquiales
- Angiogénesis
- Alteración de los componentes de la matriz extracelular



Mauad et al. 2007
J Allergy Clin Immunol

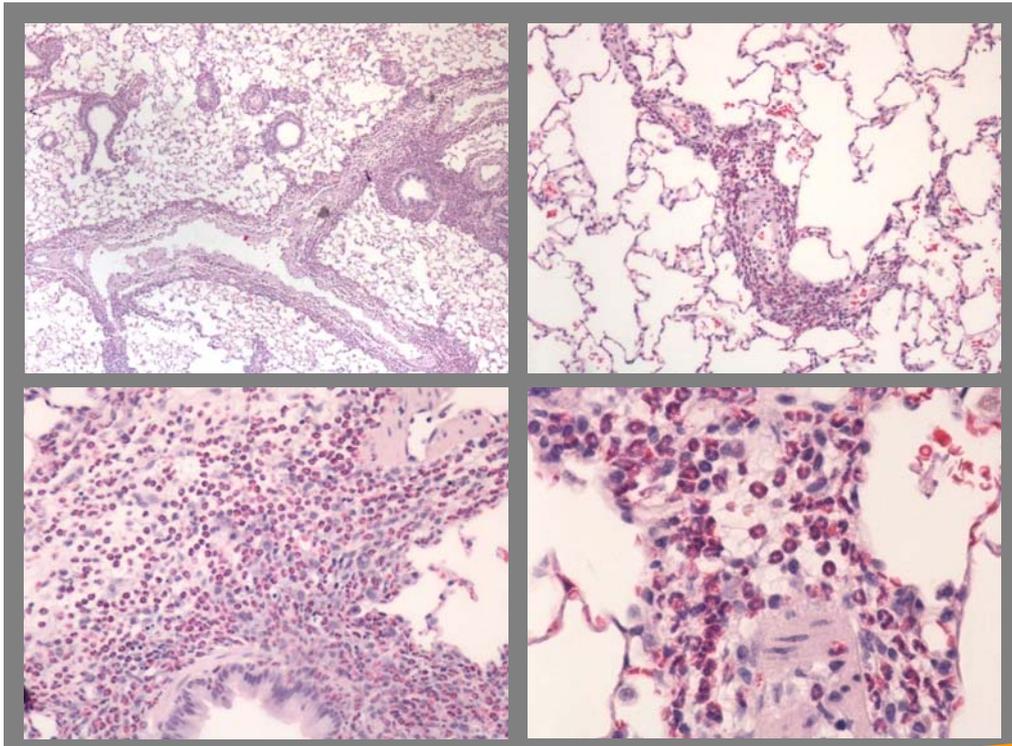
Área terapéutica: Respiratorio → Asma alérgico

- Reproducción en animales de la patofisiología humana: infiltrado inflamatorio, remodelación e hiperreactividad bronquial.
 - Diferentes alérgenos: Ovoalbumina (OVA), extracto ácaros del polvo (HDM), ...
 - Diferentes pautas de sensibilización/duración
 - Especie utilizada (ratón, rata, perro, oveja, mono,...)
 - El estudio histopatológico contribuye a:
 - Puesta a punto del modelo y su validación
 - Evaluación de la eficacia de los compuestos para la elección de los mejores candidatos a desarrollo



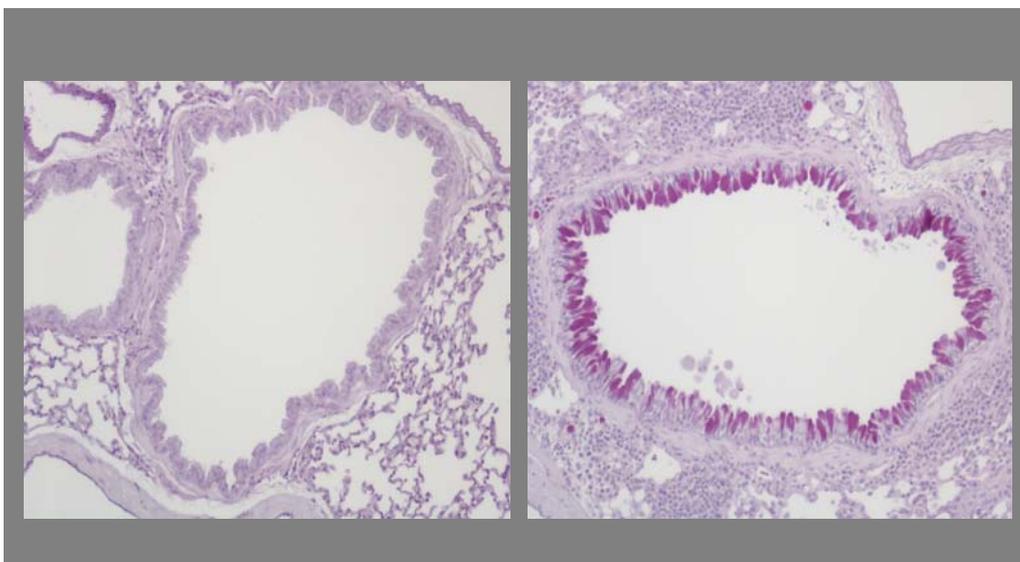
Modelo murino de asma alérgico

- Reproducción en animales de la patofisiología humana: Caracterización y cuantificación del infiltrado inflamatorio.



Modelo murino de asma alérgico

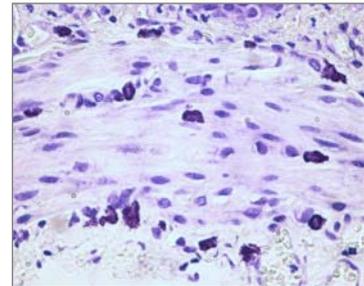
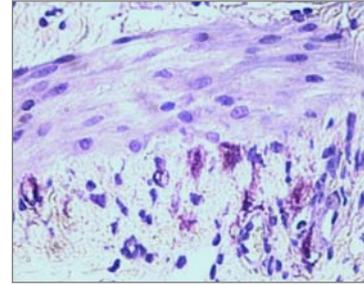
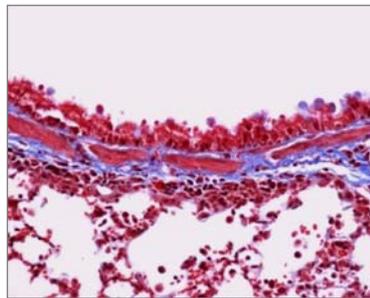
- Reproducción en animales de la patofisiología humana: caracterización y cuantificación de las lesiones de remodelación.



Modelo murino asma alérgico

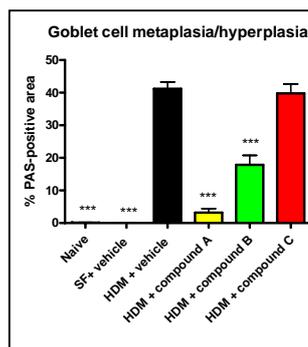
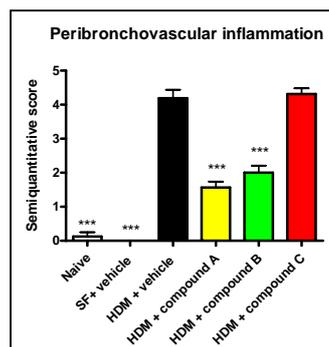
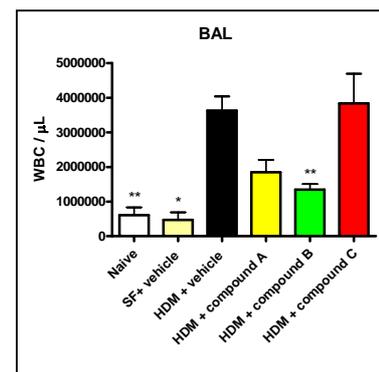
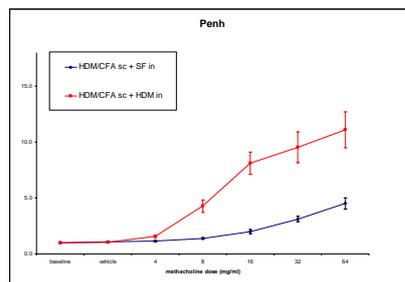
- Reproducción en animales de la patofisiología humana: puesta a punto de métodos de diagnósticos más precisos para valorar de forma fiable la eficacia de los compuestos testados.

- Valoraciones cuantitativas (análisis de imagen)
- Tinciones especiales (mastocitos, tejido conjuntivo, etc)
- Microscopía electrónica
- IHQ
- Otras



Modelo murino de asma alérgico

Integración de resultados función pulmonar, BAL y lesiones: Valoración eficacia de nuevo fármacos antiinflamatorios.



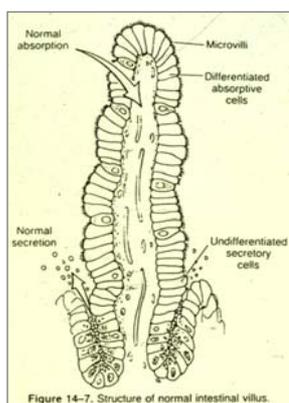
Patología toxicológica

- Las *reacciones adversas* a fármacos junto con la *falta de eficacia* son un problema muy frecuente en los ensayos clínicos, siendo una de las causas principales de interrupción de su desarrollo.
- Los *estudios de toxicología en animales* se realizan en diferentes fases del desarrollo de nuevos fármacos. Se trata de estudios largos y costosos en varias especies que se realizan según unas guías internacionales.
- En los últimos años ha habido una tendencia a *incorporar estudios de toxicidad en la fases tempranas de investigación* con la finalidad de eliminar candidatos “débiles”. Ello, permite centrarse en aquellos candidatos con mayores posibilidades de éxito lo que supone un ahorro de tiempo y de costes.

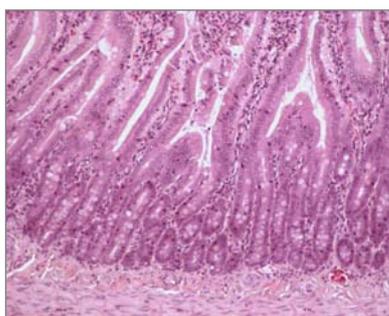
Patología toxicológica

La *evaluación de la seguridad/toxicidad* de fármacos confiere dos importantes retos a los patólogos:

- Predecir la potencial toxicidad de los nuevos compuestos: “On-target and off-target toxicity”.
- Interpretar y valorar los hallazgos toxicológicos cuando éstos ocurren.



Ej. “On-target toxicity”: fármacos citostáticos.



Patología toxicológica: I & D de fármacos

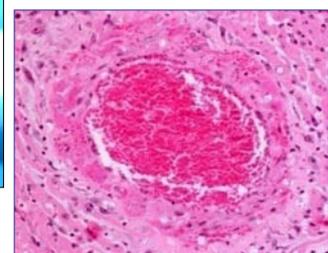
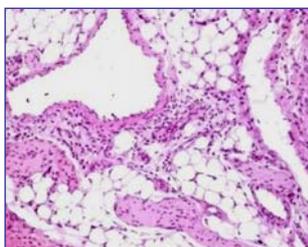
Contribución destacable del patólogo : diseño, ejecución, valoración e interpretación de estudios de toxicología.

- Fase de investigación de fármacos
 - Estudios *in vitro* e *in vivo* de predicción de toxicidad de nuevas moléculas.
- Fases de desarrollo preclínico
 - Estudios toxicología regulatorios requeridos para el registro de un nuevo fármaco (EMA, FDA...).
- Estudio de mecanismos de toxicidad: el diseño del estudio está orientado y debe considerar el tejido/órgano/célula diana y el parámetro funcional afectado por el fármaco.
 - Toxicogenómica, Patología Molecular,....

Patología toxicológica: Fases de investigación

- Estudios *In vitro*:
 - Genotoxicidad (mutagénesis, clastogénesis,...)
 - Inmunotoxicidad (inmunosupresión, inmunoestimulación)
 - Hepatotoxicidad (cultivos primarios hepatocitos rata y humanos)
 - Otros: Embriotoxicidad,
- Estudios *In vivo*: permiten detectar los organos diana de toxicidad y establecer margenes de seguridad suficientes para un desarrollo seguro de los compuestos.

Vasculitis inducida por inhibidores de fosfodiesterasas (PDE4)



Patología toxicológica: Fases de desarrollo

- Tipos de estudios regulatorios en los que interviene el anatomopatólogo:
 - Toxicidades agudas, subagudas y crónicas en roedor y otras especies de no roedores (perro, primate,...).
 - Otros: toxicogenética, carcinogénesis, embriotoxicidad/teratogenia.
- El responsable de estos estudios de toxicología es un director de estudio que necesariamente no tiene que ser un patólogo.
- Todos estos estudios generan una gran cantidad de resultados a correlacionar e integrar para su correcta interpretación: signos clínicos, bioquímica clínica, hematología y patología (macro y microscópica).

El patólogo ejerce una función relevante en dicha interpretación.

- Es una práctica habitual la realización de “peer-review” de histopatología antes de cerrar un estudio.

Otras contribuciones: Medicina translacional Biomarcadores de eficacia y toxicidad

En el desarrollo de fármacos y nuevos biomarcadores es muy importante el concepto de Medicina Translacional.



Biomarcador es un término muy amplio que engloba una variedad de marcadores que se cuantifican por técnicas biológicas, farmacológicas, toxicológicas, de imagen, genómicas, proteómicas, metabolómicas, y que aportan información sobre la diana terapéutica, rutas de señalización, mecanismo de acción, eficacia, población de pacientes que responden al tratamiento, seguridad y efectos sobre la progresión de la enfermedad

ej. Marcador de eficacia asma: Óxido nítrico exhalado.

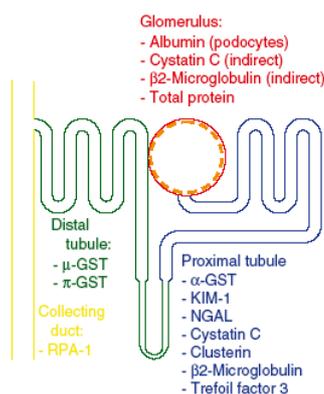
ej. Marcador de toxicidad: ALT, AST, urea, creatinina,...

Biomarcadores de toxicidad

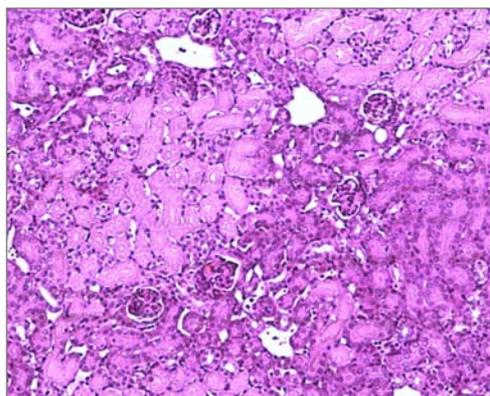
En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo para la cualificación de nuevos biomarcadores de toxicidad en las fases preclínicas y su traslación a fases clínicas (PSTC, IMI,...).

El patólogo juega un papel fundamental en dicha cualificación ya que verifica la correlación entre el nuevo BM y la lesión histopatológica.

BM toxicidad renal



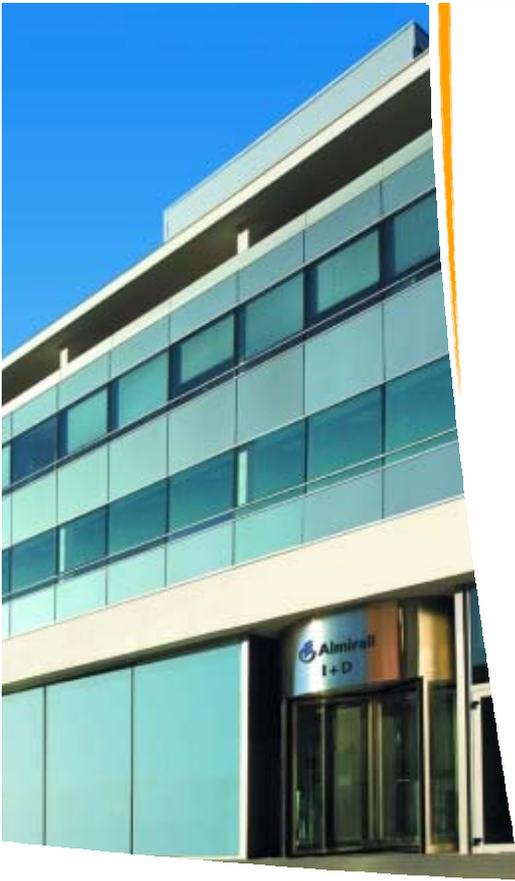
Muller & Dieterle, 2009



Patología e I + D industria farmacéutica

Conclusiones:

- El proceso de I + D requiere de los conocimientos de patología.
- Los responsables del área de patología en la industria farmacéutica son mayoritariamente patólogos veterinarios, aunque también hay médicos.
- Los patólogos de la industria farmacéutica han de tener una formación en patología animal y humana. Por otra parte, es fundamental su especialización en patología experimental y toxicológica (interpretación de los efectos de altas dosis de sustancias químicas durante largos períodos de tiempo).
- El patólogo es una figura clave en los equipos de investigación multidisciplinares, siendo fundamental su capacidad de trabajo en equipo, favoreciendo el intercambio de conocimiento y la integración e interpretación de resultados.
- El objetivo del patólogo en la industria farmacéutica es la contribución a la mejora de la salud humana con el descubrimiento de fármacos novedosos y/o más eficaces.



Muchas gracias

