

El **proyecto DESCARTHeS** se planteó con el objetivo principal de desarrollar una plataforma tecnológica que facilite la incorporación de las terapias basadas en células CART al tratamiento de cánceres hematológicos y tumores sólidos en la Comunidad Foral de Navarra.

Esta investigación ha contado con la **financiación del Gobierno de Navarra destinada a proyectos estratégicos de I+D** y está integrada por dos organismos de investigación (FIMA/CIMA y FMS/Navarrabiomed), dos hospitales (el Complejo Hospitalario de Navarra y la Clínica Universidad de Navarra) y nuestra empresa Recombina Biotech.

La **terapia génica** adoptiva con linfocitos T modificados genéticamente para la expresión de receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) es una de las inmunoterapias avanzadas más prometedoras para el tratamiento del cáncer. Esta inmunoterapia CAR-T consiste básicamente en re-diseñar las propias células T (células inmunitarias) del paciente para que sean capaces de reconocer y atacar a las células cancerosas. De forma resumida, esta novedosa terapia implica el aislamiento de las células T del paciente y su re-edición para que sean capaces de reconocer receptores específicos de las células tumorales. Es justamente en el proceso de re-diseño de las células T donde es imprescindible el uso de unos vectores plasmídicos ingenierizados adecuados que van a ser los responsables de dotar a las células T de los genes terapéuticos necesarios para reconocer y eliminar las células tumorales.

El papel de **Recombina Biotech** en este proyecto ha sido el de diseñar y producir vectores no virales (Minicírculos-MC) para la transferencia de los receptores quiméricos de antígenos CAR a los linfocitos T. La ventaja de los MC es que están constituidos por ADN circular de tamaño pequeño (lo cual facilita la penetración en las células receptoras) y además no contienen genes de resistencia antibióticos ni orígenes de replicación o restos de secuencias bacterianas. Además, el coste de su producción es significativamente inferior si lo comparamos con otras tecnologías basadas en vectores virales para su aplicación en terapia génica.

En **Recombina Biotech** hemos puesto a punto y optimizado los protocolos de fermentación, inducción y purificación, necesarios para la producción de estos **Minicírculos**. El objetivo final será utilizar los vectores optimizados para "instruir" a los linfocitos de pacientes con cánceres hematológicos y tumores sólidos, de forma que adquieran la capacidad de reconocer y eliminar a las células tumorales. Navarra es hoy una comunidad puntera en la investigación y desarrollo de la terapia génica basada en CAR-T, gracias a la financiación del Gobierno de Navarra.

<https://medicinapersonalizada.navarra.es/es/proyectos-estrategicos-gema>
<https://cima.cun.es/investigacion/actividad-cientifica/proyectos-investigacion/descarthes>
<https://www.diariodenavarra.es/noticias/vivir/ciencia/2021/02/02/navarra-investigacion-inmunoterapia-mas-avanzada-contra-cancer-715996-3241.html>

Proyecto: Diseño y Producción de Mini-vectores Terapéuticos

Terapia génica

La utilización de ADN como tratamiento, conocida como **terapia génica**, es la base de una medicina novedosa, capaz de enfrentarse a enfermedades tan importantes como el cáncer o la diabetes, con una perspectiva inimaginable un par de décadas atrás. Esta técnica se basa en la introducción de *genes terapéuticos* en células del paciente mediante vehículos, conocidos como **vectores**, con el fin de restablecer o reparar la alteración responsable de la patología.



Oportunidad de mercado

A día de hoy, se estima que el mercado de la terapia génica está evolucionando con una tasa de **crecimiento** anual entre el **28% y 36%**, pudiendo llegar a los 13 billones USD en los próximos tres años. El sector biotecnológico que se dedica a la producción de ADN terapéutico está principalmente dominado por EEUU y Europa.

En cuanto a sus segmentos, el mercado podría dividirse en dos categorías, **viral** y **no viral**, en función del tipo de vectores que se utilicen para el transporte de genes terapéuticos. Hasta ahora, la mayoría de las aproximaciones se han basado en la utilización de distintos vectores virales, pero los resultados de los **nuevos ensayos clínicos** evidencian una **apuesta más clara por la opción no viral**.



Nuestra experiencia en el sector

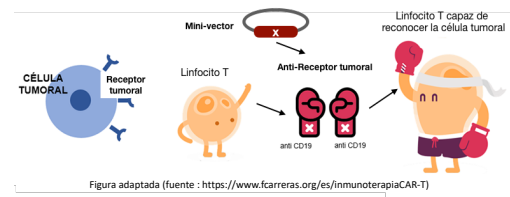
Actualmente, RECOMBINA participa en el Proyecto Estratégico de I+D del Gobierno de Navarra titulado "Desarrollo Estratégico de terapias CART para el tratamiento de Tumores Hematológicos y Sólidos (DESCARTHeS)", con el objetivo de poner a punto una estrategia no viral basada en el diseño y construcción de mini-vectores de DNA (*Minicircle DNA Technology*). En este sentido, RECOMBINA, que ya contaba con experiencia en esta tecnología, ha puesto a punto y desarrollado los protocolos necesarios para el diseño, producción y purificación de estos mini-vectores para su aplicación dentro de la terapia CAR-T, brindando una oportunidad novedosa de establecer la base tecnológica para el desarrollo de la próxima generación de tratamiento personalizado sostenible CAR-T contra cánceres hematológicos y tumores sólidos.



Nuestra propuesta

En este proyecto, nosotros queremos apostar también por los **desarrollos no virales** y aprovechar nuestro conocimiento en ingeniería genética para diseñar y producir vectores en forma de molécula de **ADN circular**. La **ventaja diferencial** de estos vectores, es que su **tamaño es muy inferior** a los que se usan en la actualidad, y por tanto, el tratamiento puede ser más **eficiente y económico**. Además, estas moléculas están libres de elementos que pueden generar reacciones adversas por su toxicidad e inmunogenicidad.

Los **mini-vectores** que estamos diseñando y testando actualmente, serán utilizados para "instruir" a los linfocitos de pacientes con cánceres hematológicos y tumores sólidos, de forma que adquieran la capacidad de localizar el cáncer y eliminarlo. **España** es hoy un **país puntero** en la aplicación de esta terapia, conocida como **CAR-T**, gracias a la apuesta en financiación e investigación por parte de nuestro Sistema Nacional de Salud.



Creemos que nuestro **enclave regional**, con un sistema sanitario de calidad apoyado por centros de investigación biomédica de calidad, es idóneo para el desarrollo de una **instalación productiva de mini-vectores**, en la cual se diseñe y produzca a escala industrial mini-vectores y otras moléculas de ADN terapéutico en unas condiciones que garanticen los estándares de seguridad y de calidad que permitan su administración clínica.