

“Un fármaco CAR-T se produce de forma individualizada para un paciente”

Mariona Baliu, responsable del Centro de Fabricación de Terapias Avanzadas de Galicia

- ¿A qué se dedica el Centro de Fabricación de Terapias Avanzadas de Galicia?

- Es un centro 100% público, impulsado por la Xunta de Galicia a través del Servizo Galego de Saúde y gestionado por Galaria, empresa Pública de Servicios Sanitarios SA. Desde el CTA nos dedicamos a la producción no industrial de medicamentos de terapia avanzada, entre ellos los medicamentos CAR-T.

- Cuando apenas se cumple un año de la puesta en funcionamiento del centro, ¿qué valoración hace de estos primeros meses de trabajo?

- La valoración es muy positiva. En este arranque se ha avanzado en paralelo en la puesta en marcha del centro y su dotación en equipamiento, la contratación de personal, el desarrollo de proyectos de investigación en terapias avanzadas y también en la constitución de la unidad cooperativa de investigación en terapias avanzadas de Galicia. Actualmente el CTA cuenta con una plantilla de 5 profesionales, con todo el equipamiento instalado y cualificado y con 5 proyectos de investigación en marcha.

- En la actualidad el centro continúa su actividad en pruebas, ¿maneja alguna previsión sobre cuándo llegará la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios?

- Estamos trabajando en la validación de producción en identidad junto con el Hospital Clínico de Barcelona, promotor del ensayo ARI0003 en el que participaremos, una vez finalizada la validación (previsión otoño 2024), solicitaremos la inspección de Normas de Correcta Fabricación a la AEMPS.

- La Xunta está apostando por los fármacos CAR-T, invirtiendo 9,5 millones el año pasado para tratar a 60 pacientes y destinando este año otros 12 millones al suministro de un medicamento CAR-T para pacientes con linfomas. ¿En qué consisten estas terapias?

- La terapia con células CAR-T (del inglés Chimeric Antigen Receptor, receptor de antígeno quimérico) pretende lograr, mediante técnicas de modificación genética, que las células T del siste-



MARIONA BALIU-PIQUÉ. Formada en Biotecnología (2013), con un máster en medicina traslacional (2014) y doctorada en inmunología traslacional (2019) por la Universidad de Utrecht, es la responsable del Fabricación de Terapias Avanzadas de Galicia. Realizó trabajos de investigación en la KlinikumRechts der Isar, en la Technische Universität München y en el Instituto de Investigación Biomedica de Barcelona. Su tesis doctoral en el University Medical Center of Utrecht, se centró en la investigación de las dinámicas de los linfocitos T y B durante el proceso de reconstitución inmune en pacientes tratados con quimioterapia. Durante su formación posdoctoral en el Hospital Clínico San Carlos, trabajó en la caracterización y expansión de linfocitos tumorales infiltrantes para el desarrollo de productos de terapia adoptiva en cáncer ovárico y otros tumores, así como en la identificación de biomarcadores genómicos y transcriptómicos de respuesta y supervivencia a dicha inmunoterapia.

ma inmune del paciente (linfocitos T) recobren la capacidad de reconocer y destruir de forma selectiva las células tumorales.

El material de partida de los medicamentos CAR-T son las propias células del paciente, normalmente recolectadas mediante aféresis. Para fabricar estos medicamentos, una vez que las células del paciente llegan al centro de producción, primero las células se activan, se transducen me-



diante vectores virales que codifican el receptor CAR y se expanden durante aproximadamente 10 días; y finalmente se criopreservan. Una vez que el paciente está listo para recibir el tratamiento, el producto de células CAR-T se envía al hospital y se infunde en el paciente.

- ¿Qué beneficios aporta al paciente y cuándo se comienzan a usar este tipo de terapias?

- Este tipo de tratamientos surgieron en la Universidad de Pensilvania con los estudios de Carl June (año 2012), e inicialmente su uso fue restringido a estudios clínicos en pacientes con cánceres hematológicos avanzados. En agosto de 2017, la FDA dio autorización a la industria farmacéutica para la comercialización de dos terapias de células T con CAR: una para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda y una segunda para adultos con linfomas avanzados. Estos dos tratamientos fueron autorizados un año después por la EMA para su uso en Europa.

- ¿Hay alguna estimación de cuánto aumentan la esperanza de vida de un paciente?

- Los resultados de la terapia CAR-T publicados hasta ahora demuestran una gran efectividad en pacientes oncohematológicos, con cifras de respuesta en neoplasias hematológicas que se sitúan en torno al 50% un año después de someterse al tratamiento.

- ¿Son tratamientos muy costosos?

El precio de un fármaco CAR-T industrial está en torno a los 300.000€. Un fármaco CAR-T académico, como los que se fabricarán en el CTA, ronda los 90.000€.

- ¿Es muy complicado producirlos?

- El proceso productivo es personalizado para cada paciente, ya que el material de partida son sus propias células, es decir, un fármaco CAR-T se produce de forma individualizada para un paciente. La manipulación genética de las células del paciente, normalmente realizada mediante la

“Los resultados de la terapia CAR-T demuestran una gran efectividad en pacientes oncohematológicos, con cifras de respuesta en torno al 50%”

utilización de vectores virales no patógenos, es un proceso de alta complejidad que debe ser cuidadosamente realizado en condiciones de asepsia y con una estricta coordinación con los hospitales.

- ¿Por qué funcionan mejor en cánceres hematológicos que en sólidos?

- Hay varios factores que obstaculizan el progreso de estas terapias en tumores sólidos. Entre ellos se encuentra la limitación que encuentras las CAR-T para acceder al tumor, ya que este se suele presentar una estructura compleja y densa que evita su penetración; y la presencia de un microambiente tumoral inmunosupresor (TME) que inactiva las células CAR-T y evita que puedan ejercer su función.



El precio de un fármaco CAR-T industrial está en torno a los 300.000€. Un fármaco CAR-T académico, como los que se fabricarán en el CTA, ronda los 90.000€



El CTA cuenta con una plantilla de cinco profesionales que trabajan en unas instalaciones de 1.000 m² en Santiago



- Relacionado con la pregunta anterior, ¿puede explicarnos qué es el CARTSOL?

- El objetivo del proyecto CARTSOL es desarrollar una "cápsula" que pueda cargarse con células CAR-T, citocinas, enzimas y nanopartículas, con la finalidad de implantarla dentro de la cavidad de los tumores resecaados, o directamente en la superficie de los tumores inoperables, para administración de células CAR-T. Esta metodología supondría una alternativa a la administración de

- ¿Qué proyectos de investigación tienen en marcha en estos momentos dentro de su programa de I+D y a qué se dedican?

- Actualmente el centro cuenta con 5 proyectos de investigación colaborativos.

1. **Proyecto CAR-T SOL:** El proyecto se encuentra en su segundo año y cuenta con los primeros prototipos de cápsulas macroscópicas para albergar células CAR-T.
2. **Proyecto CAR anti-claudina 18.2:** Este proyecto se centra en el desarrollo un nuevo producto CAR-T dirigido contra la diana Claudin 18.2 para tumores sólidos gástricos y pancreáticos. En este proyecto de doctorado industrial y además parte de los planes complementarios de biotecnología aplicada a la salud participan la Dra. África González Fernández (CINBIO-UdV) y Dr. Manuel Juan Otero (HCB)
3. **Proyecto CAR anti-claudina 18.2:** diseño, optimización y fabricación de vectores no virales para la producción de células CAR-T. En este proyecto de doctorado industrial participan la Dra. M^a José Alonso (CI-MUS-USC) y Dr. Luis Álvarez Vallina (CNIO)
4. **Proyecto LENTI-UP:** Optimización de la producción lentiviral de vectores para la producción de terapia CAR-T u otras terapias celulares. Este proyecto se encuentra comprendido entre los Planes Complementarios de Biotecnología aplicada a la salud en colaboración con FRCB-IDIBAPS, LEITAT y FSJD.
5. **CAR-M anti-EGFR:** Terapia celular personalizada con células mieloides CAR-M anti-EGFR para tumores sólidos. Este proyecto se

"Contamos con un plan de crecimiento futuro en el que se pretende ampliar el personal a medida que se amplíe el número de fármacos a fabricar"

los fármacos CAR-T de forma intravenosa aumentando la biodisponibilidad de las células CAR-T en el tumor.

- ¿Cuándo piensa que podrán empezar a producirse este tipo de medicamentos en el centro que dirige?

- Una vez obtengamos el certificado de NCF por parte de la AEMPS podremos empezar a producir el fármaco ARI0003 dentro del ensayo clínico autorizado, esperemos poder solicitar la inspección a principios del año que viene y que la inspección sea favorable para poder empezar a producirlo.



encuentra comprendido entre los Planes Complementarios de Biotecnología aplicada a la salud en colaboración con junto con Fundación Novoa Santos, USC, INIBIC/CHUAC e IDIBELL/ICO.

- Con unas instalaciones de 1.000 m² en Santiago de Compostela, ¿cuántos profesionales y de qué especialidad trabajan actualmente en el centro?

- Actualmente contamos con 5 profesionales, 3 titulados superiores (entre ellos biólogos y farmacéuticos) y 2 técnicos de laboratorio. Contamos con listas de contratación temporal abiertas, las bases se pueden consultar en: <https://www.sergas.gal/Recursos-Humanos/Listas-de-Contratacion-Temporal-CICLOTRON>. Además, contamos con un plan de crecimiento futuro, en el que se pretende ampliar el personal a medida que se amplíe el número de fármacos a fabricar.

- ¿Qué perfil de técnico buscan?

- En el centro buscamos técnicos que tengan conocimientos en terapia o cultivo celular e inmunología, trabajo en condiciones de ambiente controlado y en salas blancas y que estén familiarizados con las Normas de Correcta Fabricación. Pero, sobre todo, personal motivado y con ganas de aprender y seguir formándose en las nuevas tecnologías que aparecen en el campo de las terapias avanzadas.

- ¿Qué consejo le daría a un técnico superior sanitario que quisiese trabajar en su organización?

- Mi consejo sería que no dejen de actualizarse, que el campo de las terapias avanzadas está en

“Mi consejo a los TSS es que no dejen de actualizarse. El campo de las terapias avanzadas está en constante evolución y hay que estar al día”

constante evolución y que es primordial estar al día en los nuevos avances, en metodología, protocolos, equipamiento y demás.

- ¿Qué proyectos de futuro tienen para su entidad?

- Continuar fomentando la aplicación de terapias avanzadas novedosas en los hospitales gallegos, ya sean medicamentos CAR-T u otro tipo de terapias avanzadas (por ej. los Linfocitos Infiltrantes de Tumor o las vacunas con células dendríticas). Y seguir impulsando proyectos de investigación que puedan llegar en un futuro a fármacos novedosos para nuestros pacientes.



El centro busca técnicos con conocimientos en terapia o cultivo celular e inmunología, trabajo en condiciones de ambiente controlado y familiarizados con las Normas de Correcta Fabricación

