

# 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.

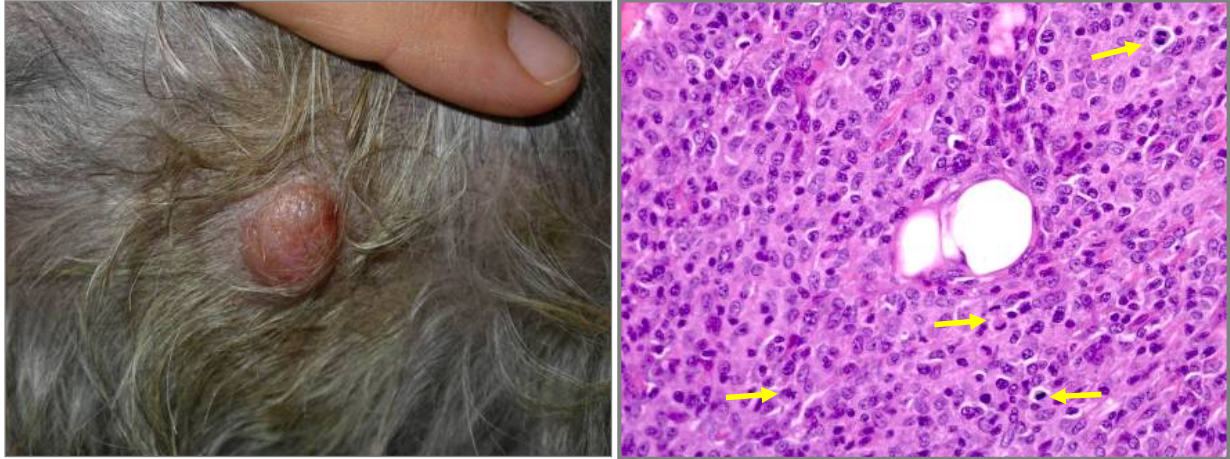
### Fase preclínica:

Valoración en estudios de toxicología regulatorios.

Medicina translacional: evaluación e identificación de biomarcadores de toxicidad.

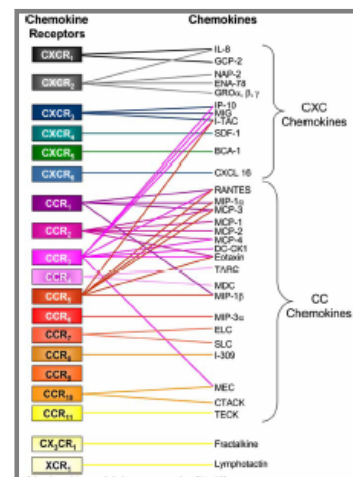
## Patólogo: Áreas de Conocimientos

- 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

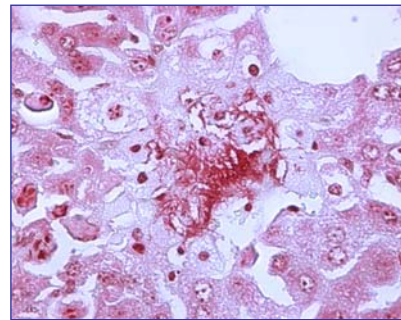
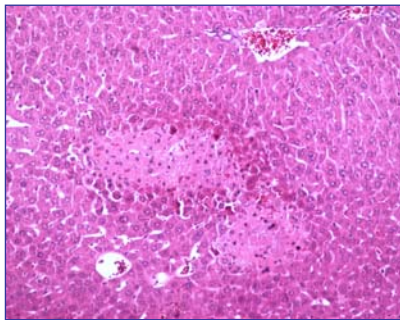
# Patología/Enfermedades de animales de laboratorio

- 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

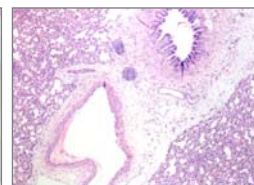
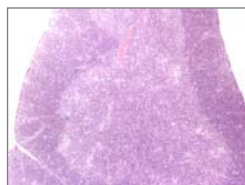
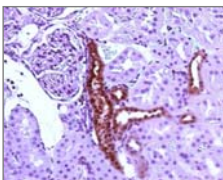
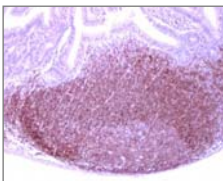
- Ej. Enfermedad de Tyzzer en ratón. Tratamiento con Ac anti-neutrófilos en un estudio para conocer los mecanismos de hepatotoxicidad de un compuesto para artritis reumatoide.



## 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.

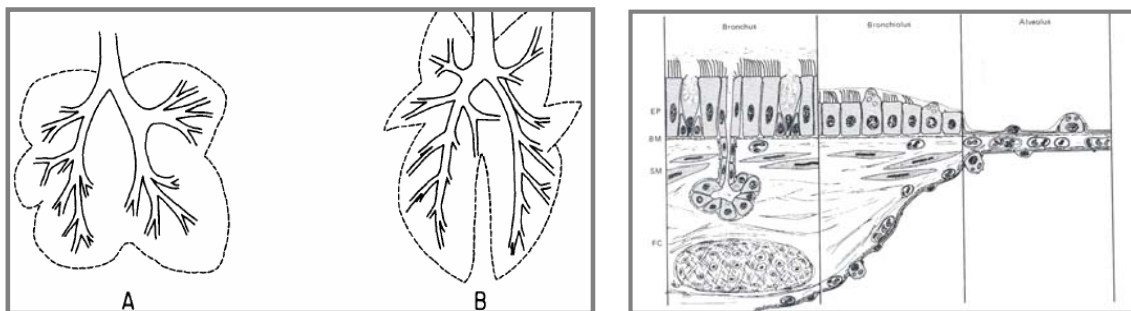


## Patología experimental (II)

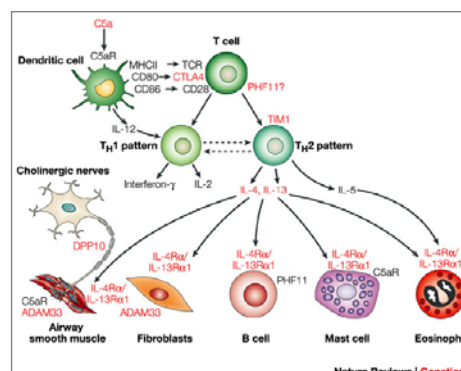
- Caracterización histopatológica de los diferentes modelos *in vivo* de patología.
  - Diferentes áreas terapéuticas/Múltiples patologías/ Distintos modelos *in vivo*.
  - Conocimiento de la patofisiología de la enfermedad en humanos.
  - Desarrollo del modelo animal, validación e incorporación en la 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.



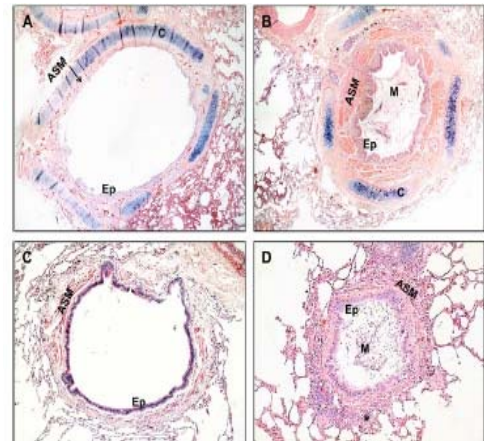
- Fisiopatología comparadas.



# 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*

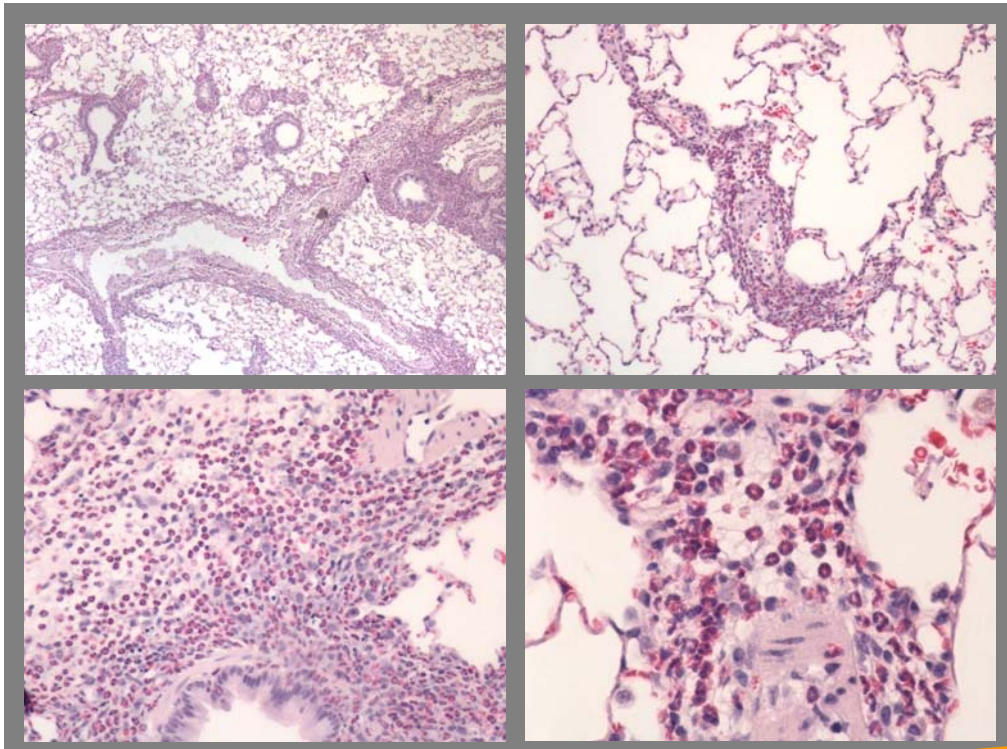
## Área terapéutica: Respiratorio → Asma alérgico

- 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



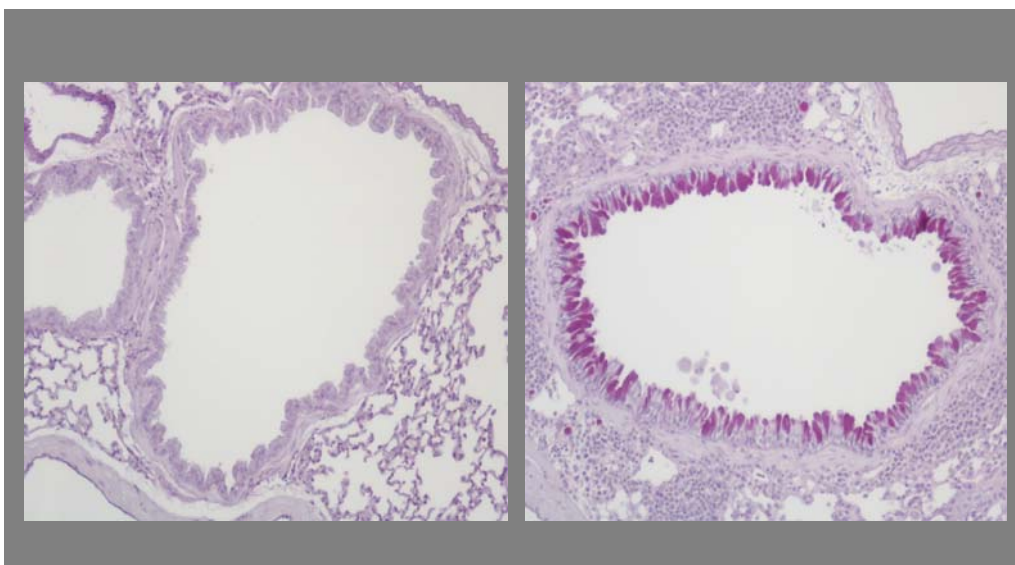
## Modelo murino de asma alérgico

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



## Modelo murino de asma alérgico

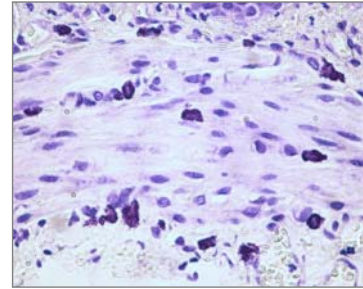
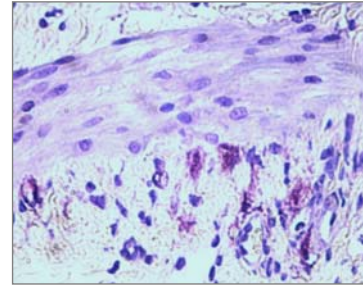
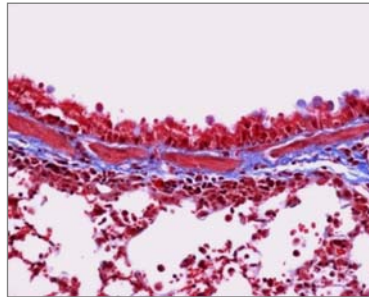
- Reproducción en animales de la patofisiología humana: caracterización y cuantificación de las lesiones de remodelación.



## Modelo murino asma alérgico

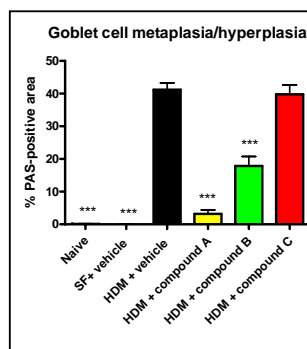
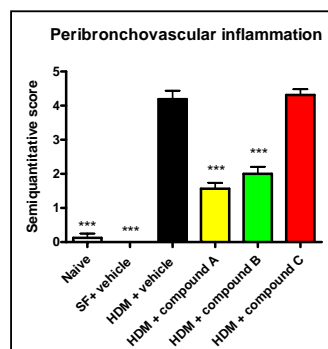
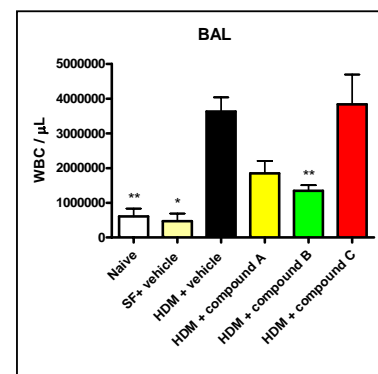
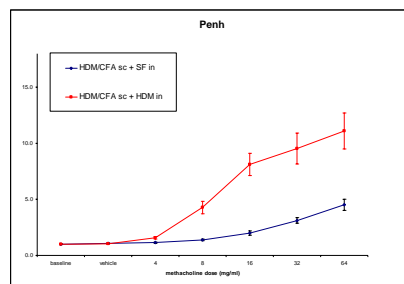
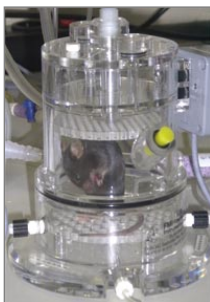
- Reproducción en animales de la patofisiología humana: puesta a punto de métodos de diagnósticos más precisos para valorar de forma fiable la eficacia de los compuestos testados.

- 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.





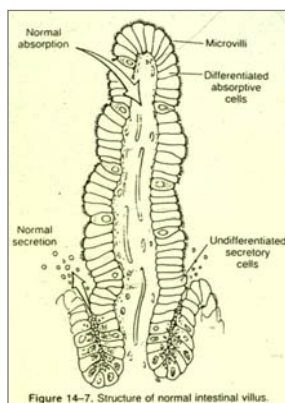
# Patología toxicológica

- 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.

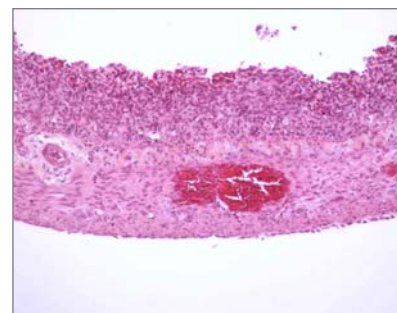
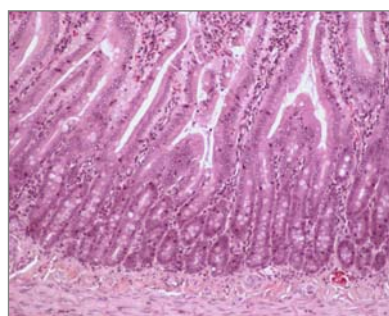
# Patología toxicológica

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

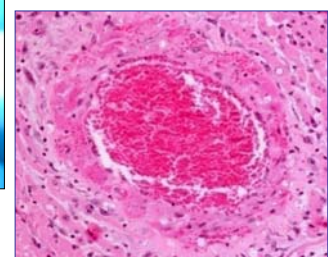
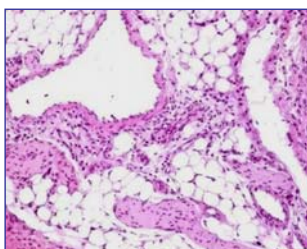
**Contribución destacable del patólogo : diseño, ejecución, valoración e interpretación de estudios de toxicología.**

- 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

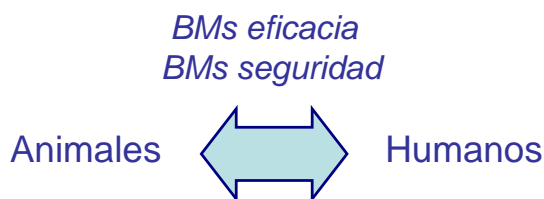
- Tipos de estudios regulatorios en los que interviene el anatomopatólogo:
  - Toxicidades agudas, subagudas y crónicas en roedor y otras especies de no roedores (perro, primate,...).
  - Otros: toxicogenética, carcinogénesis, embriotoxicidad/teratogenia.
- El responsable de estos estudios de toxicología 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.

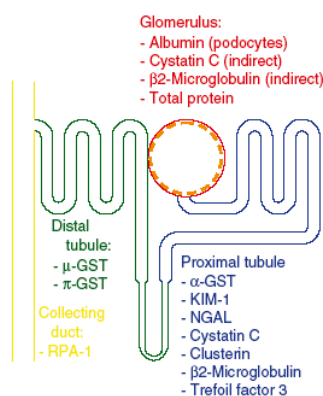
ej. Marcador de toxicidad: ALT, AST, urea, creatinina,...

## Biomarcadores de toxicidad

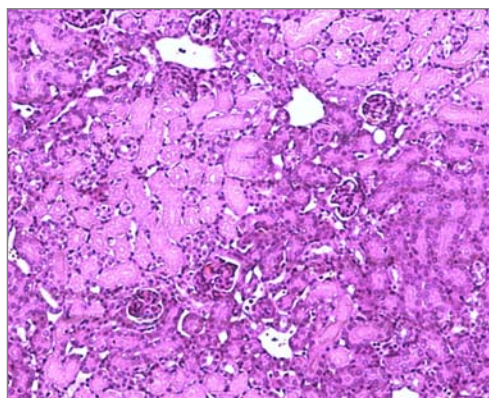
En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo para la cualificación de nuevos biomarcadores de toxicidad en las fases preclínicas y su traslación a fases clínicas (PSTC, IMI,...).

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 multidisciplinarios, 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

