



## **CARDIOPATCH, tecnología de vanguardia para la reparación del infarto de miocardio**

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a infarto de miocardio (IM) consigue paliar los síntomas y detener la progresión de la patología, pero, en sí, no repara el tejido dañado. Ahora, el proyecto europeo CARDIOPATCH, un claro ejemplo de impulso de I+D+i, trabaja en una solución para estos pacientes con el diseño de un parche terapéutico, a partir de impresión 3D, capaz de regenerar tejidos afectados por el IM.

**E**l proyecto europeo Red de Excelencia para el desarrollo de Terapias Avanzadas de Tratamiento de Infarto de Miocardio basadas en Medicina Regenerativa e Impresión 3D, conocido bajo el acrónimo de CARDIOPATCH, se centra en el desarrollo de estrategias innovadoras para el tratamiento de infarto de miocardio (IM), empleando coordinadamente parches 3D, células madre e ingeniería genética. Para ello se parte de los parches de colágeno ya desarrollados, aunque se está trabajando en mejorarlos para que, por un lado, sean capaces de liberar moléculas terapéuticas y, por otro, incorporen células derivadas de células madre, tanto de la grasa, como pluripotentes inducidas (iPSCs). El proyecto, además, diseña y desarrolla herramientas para el trabajo en el laboratorio (biorreactor de cultivo), así como dispositivos médicos para el futuro trasplante de los parches terapéuticos de modo mínimamente invasivo.

El parche servirá de andamiaje para la fabricación de un tejido cardíaco humano 3D en el laboratorio. Para ello, se poblará tanto de células de músculo cardíaco derivadas de iPSC como de células derivadas de tejido adiposo. De este modo, se generará un fragmento de corazón humano con capacidad terapéutica.

Liderado por la Clínica Universitaria de Navarra (CUN), representa un claro ejemplo del impulso de I+D+i del sector biomédico y biotecnológico, orientado a ofrecer una solución a los pacientes con infarto de miocardio con la que se pueda regenerar su lesión cardíaca. La regeneración cardíaca tiene como objetivo reparar el tejido del corazón, irreversiblemente dañado, con ciencia de vanguardia incluida la terapia con células madre.

Las terapias regenerativas basadas en células se están convirtiendo en tratamientos esperanzadores para los pacientes afectados por infarto de miocardio. El IM es, en la actualidad, la primera causa de muerte individual a nivel mundial, cuyas tasas de mortalidad y de reingreso hospitalario siguen siendo elevadas, ya que hasta el momento se carece de una técnica reparadora adecuada ante eventos cardiológicos de estas características. Así lo ex-

plica el *director del Área de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra, y responsable científico del proyecto, Dr. Felipe Prósper: "Partiendo de experimentos que ya teníamos, ahora se trata de obtener una nueva generación en ingeniería de tejidos con varios componentes, modificando células para lograr que sean más potentes en cuanto a su efecto reparador y antiinflamatorio, aplicando una serie de técnicas que las hacen más eficaces"*.

De esta forma, el modelo de terapia avanzada CARDIOPATCH para el abordaje del IM se basa en dos campos prometedores: la medicina regenerativa celular y la tecnología de Impresión 3D. El objetivo es crear una solución terapéutica definitiva que pueda beneficiar a los pacientes con infarto de miocardio crónico, permitiéndoles recuperarse de su enfermedad sin la necesidad de tratamientos farmacológicos a largo plazo u hospitalizaciones posteriores.

## RED CARDIOPATCH

Precisamente, fomentar la I + D + i y la innovación en el sector biomédico del suroeste de Europa es otro de los objetivos del proyecto CARDIOPATCH. Para ello, está diseñada la "Red de Excelencia" con la intención de extender las tecnologías de la industria 4.0 al sector sanitario. Se convierte así en la **primera red transnacional** que proporciona un marco de **cooperación para el desarrollo de nuevas terapias avanzadas dirigidas al tratamiento de IM y, al mismo tiempo, una oferta integrada de herramientas y servicios estratégicos con los que construir nuevas sinergias entre los actores clave de estos dos sectores.**

A través de esta red no solo se pretende avanzar en el diseño y desarrollo de nuevos productos médicos, sino también, explorar el potencial que el sector de impresión 3D puede ofrecer al campo de la salud en el diseño de servicios/productos, ser un espacio de reflexión y punto de encuentro de agentes de estos sectores.

La red está estableciendo acciones para la transferencia de los productos generados al mercado, así como para su propia sostenibilidad: identificación de fuentes para su financiación tras el cierre, organización de encuentros con inversores/donantes y campaña de fundraising.

La Red de Excelencia CARDIOPATCH busca fomentar, asimismo, la cooperación con las autoridades públicas en las regiones participantes mediante el despliegue de herramientas y servicios para mantenerlos informados de los últimos avances en medicina cardíaca regenerativa, ayudando en el proceso de toma de decisiones estratégicas.

La CUN, como coordinador, también se centra en apoyar a las regiones participantes, por un lado, mejorando sus estrategias de especialización en salud y por otro, desarrollando políticas públicas de tratamiento del IM más innovadoras que contemplen los últimos avances científicos. Para ello, y en el primero de los casos, está elaborando un diagnóstico de base de la situación de la MR/Terapias avanzadas en ECV en cada región, una búsqueda e identificación de buenas prácticas en otras regiones europeas y para explorar las capacidades y sinergias potenciales que puedan darse entre los agentes de sus sectores de salud e impresión 3D.

Los socios del consorcio europeo Cardiopatch son nueve instituciones públicas y privadas: en España (Clínica Universitaria de Navarra; Cima Universidad de Navarra, a través de la Fundación para la Investigación Médica Aplicada; Fundación Institut de Recerca de L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; LEARTIKER; y GUK Comunicación).

Por parte de Francia (Centro Hospitalario Universitario de Toulouse; y Universidad de Montpellier (UM) - Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM); y Portugal (Instituto de Biología Experimental e Tecnológica; y GenIbet Biopharmaceuticals SA).



Felipe Prósper



Jon Anakabe

"Estamos hablando de parches de estructuras tridimensionales destinadas al corazón; la técnica es compleja de administrar, de ahí que estemos buscando la forma mínimamente invasiva para poderla llevar a cabo", especifica el Dr. Prósper.

Para el diseño de este nuevo parche se modifican genéticamente las células madre mesenquimales procedentes del tejido adiposo

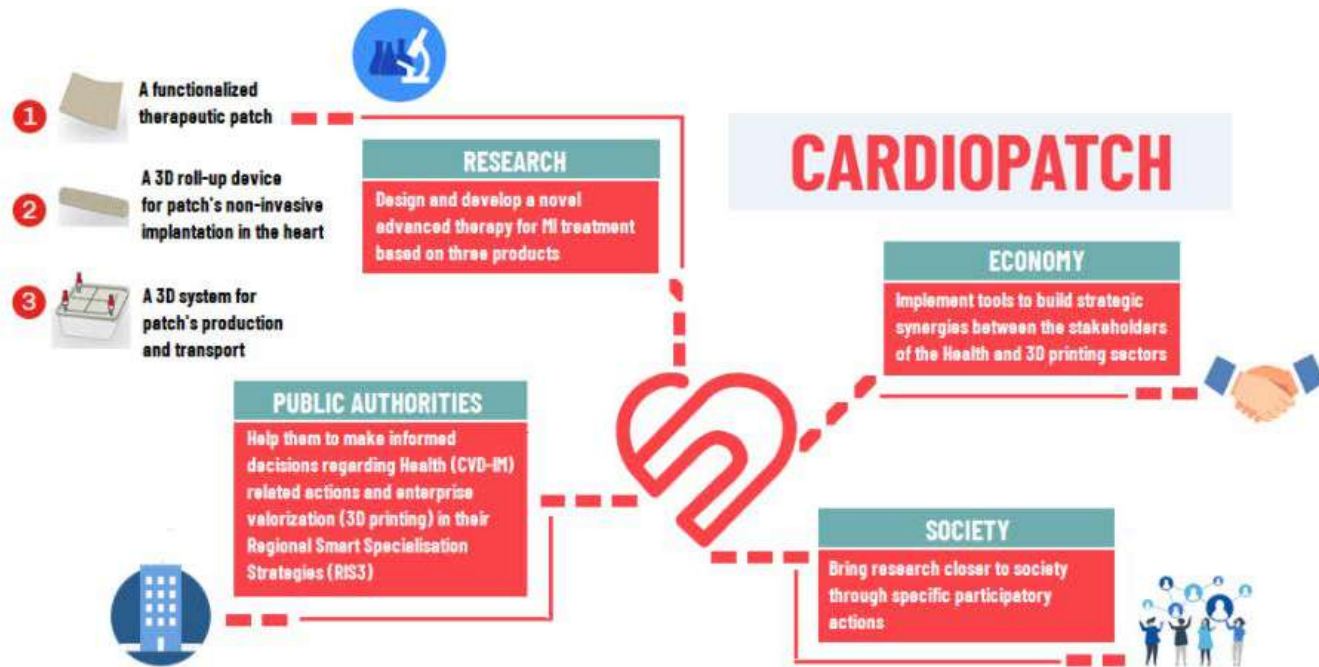
de reprogramación celular derivadas de células madre pluripotentes inducidas, creadas artificialmente.

"Cada grupo integrado en el proyecto está trabajando en mejoras relativas a esta ingeniería de tejidos, incluyendo la impresión 3D, que permitan ir perfeccionando esos parches. Por otra parte, tenemos el objetivo de ir desarrollando células en condiciones GMP que se puedan aplicar a humanos, a partir de modelos experimentales animales en los que previamente se hayan testado todas las mejoras diseñadas", señala el Dr. Prósper, quien añade que "estamos en el primer año y desde el punto de vista experimental ya contamos con diversos estudios relacionados con la parte in vitro, de cultivos, de ingeniería de células. A lo largo del segundo año esperamos comenzar con los modelos experimentales de animal pequeño para después pasar al grande. A lo largo de estos tres años del proyecto hemos de demostrar su eficacia y, a partir de ahí, comenzar con el auténtico desarrollo clínico".

## La regeneración cardíaca tiene como objetivo reparar el tejido cardíaco dañado irreversiblemente con ciencia de vanguardia



De izq. a dcha.: los Dres. Beatriz Pelacho y Felipe Prósper junto a investigadores y gestores del Cima y la Clínica Universidad de Navarra.



## CARDIOPATCH representa la primera red transnacional que proporciona un marco de cooperación para el desarrollo de nuevas terapias avanzadas dirigidas al tratamiento de IM

### Tecnología 3D

Paralelamente al desarrollo de la Medicina Regenerativa Cardíaca, el campo de la Impresión Tridimensional (3D) también ha avanzado. Hoy en día, las tecnologías de Impresión 3D representan una gran oportunidad para el sector médico con un amplio potencial que permite acotar la espera de tener que fabricar utillaje, además de abaratar costes y poder personalizar el producto.

Según un informe de la firma de investigación de mercado, Smar-Tech Analysis, el mercado de la impresión médica 3D está estimado en 1.250 millones de dólares. En 2027, el valor de mercado aumentará a 6.080 millones. Claramente, el potencial de la impresión 3D dentro de la atención médica es enorme.

Como explica la investigadora en medicina regenerativa del Cima Dra. Beatriz Pelacho, "la visión traslacional del CARDIOPATCH

### La red en cifras



Fuente: Cardiopatch.

# CARDIOPATCH, el 'parche inteligente' de regeneración cardíaca

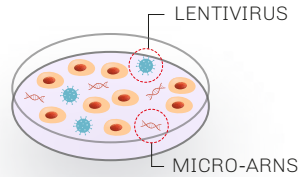
## 1 Optimización celular

El nuevo parche estará compuesto de fibras de colágeno combinado con células madre mesenquimales y de cardiomiocitos.

Este parche estimulará la formación de nuevos vasos sanguíneos en la zona dañada del corazón y favorecerá su reparación.

### Células madre modificadas genéticamente

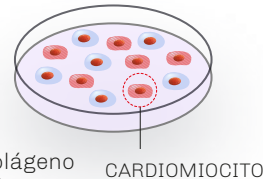
En el laboratorio se modificarán estas células madre procedentes del tejido adiposo con micro-ARNs y vectores virales.



### Combinación con cardiomiocitos

La membrana de colágeno combinará las células madre modificadas con cardiomiocitos, células que forman el músculo cardíaco.

Los cardiomiocitos se obtendrán mediante reprogramación de fibroplastos.



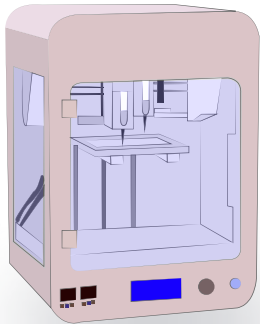
El parche de fibras estará compuesto de colágeno funcionalizado con proteínas terapéuticas de tipo pro-angiogénico y cardioprotector.

## 2 Optimización clínica

Se desarrollará un dispositivo 3D enrollable que permitirá una implantación mínimamente invasiva en el paciente.

El parche se introducirá a través de una pequeña incisión (mini-toracotomía) y se dirigirá a la zona dañada del corazón.

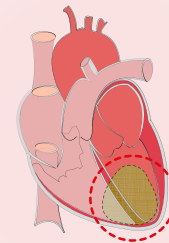
Para desarrollar este dispositivo enrollable, se van a emplear máquinas de impresión en 3D.



## 3 Optimización logística

Se va a desarrollar un sistema 3D para sistematizar la producción del parche y facilitar su transporte.

El nuevo parche, una vez dentro del corazón, se desplegará y se acoplará a la lesión cardíaca para activar su regeneración.



La investigación se va a realizar en modelos animales de infarto en rata y cerdo, este último es el mejor modelo experimental de daño cardíaco.



engloba innovar en cómo hacer llegar el parche al paciente. Por eso, el proyecto incluye una propuesta logística de diseño en 3D de prototipos para la preparación y transporte de estos parches mejorados para una futura aplicación generalizada en la clínica". Así, el proyecto incluye el desarrollo de un dispositivo enrollable 3D que permitirá la implantación del parche en el corazón a través de métodos menos invasivos, y un sistema 3D para generalizar la producción y el transporte del mismo. Toda esta tecnología ayudará a la implementación clínica de las terapias avanzadas y, por tanto, su servicio al paciente. Las tecnologías de impresión 3D ofrecen nuevas y emocionantes formas de ofrecer atención personalizada y de crear dispositivos médicos de mayor rendimiento. "La técnica quirúrgica actualmente disponible para implantar el parche en los pacientes es mediante toracotomía (apertura quirúrgica del tórax). Sin embargo, esperamos desarrollar un dispositivo 3D enrollable que nos permitirá implantarlo mediante minitoracotomía y guiarlo hasta la zona dañada del corazón. Una vez allí, se desenrollará y se adherirá a la lesión, activando la regeneración", indica el Dr. Prósper.

Desde Leartiker, un centro tecnológico de Vizcaya, especializado en el desarrollo de productos y transferencia de tecnología, se desarrolla un sistema 3D que permita el cultivo y transporte del parche y del desarrollo de un dispositivo que facilite enrollarlo y administrarlo por métodos no invasivos de minitoracotomía. Además, se encargan de la sostenibilidad de la Red, transferencia y explotación de los productos. Uno de sus investigadores, **Jon Anakabe**, comenta al respecto que "ahora estamos valorando diferentes materiales y procesos para obtener la máxima funcionalidad. Trabajamos mucho con materiales poliméricos. Tenemos ya un prototipo del biorreactor de cultivo de los pequeños para rata y otro para cerdos que se está testando en el Cima, y estamos convencidos de que estamos avanzando para que finalmente pueda llegar al hospital".

---

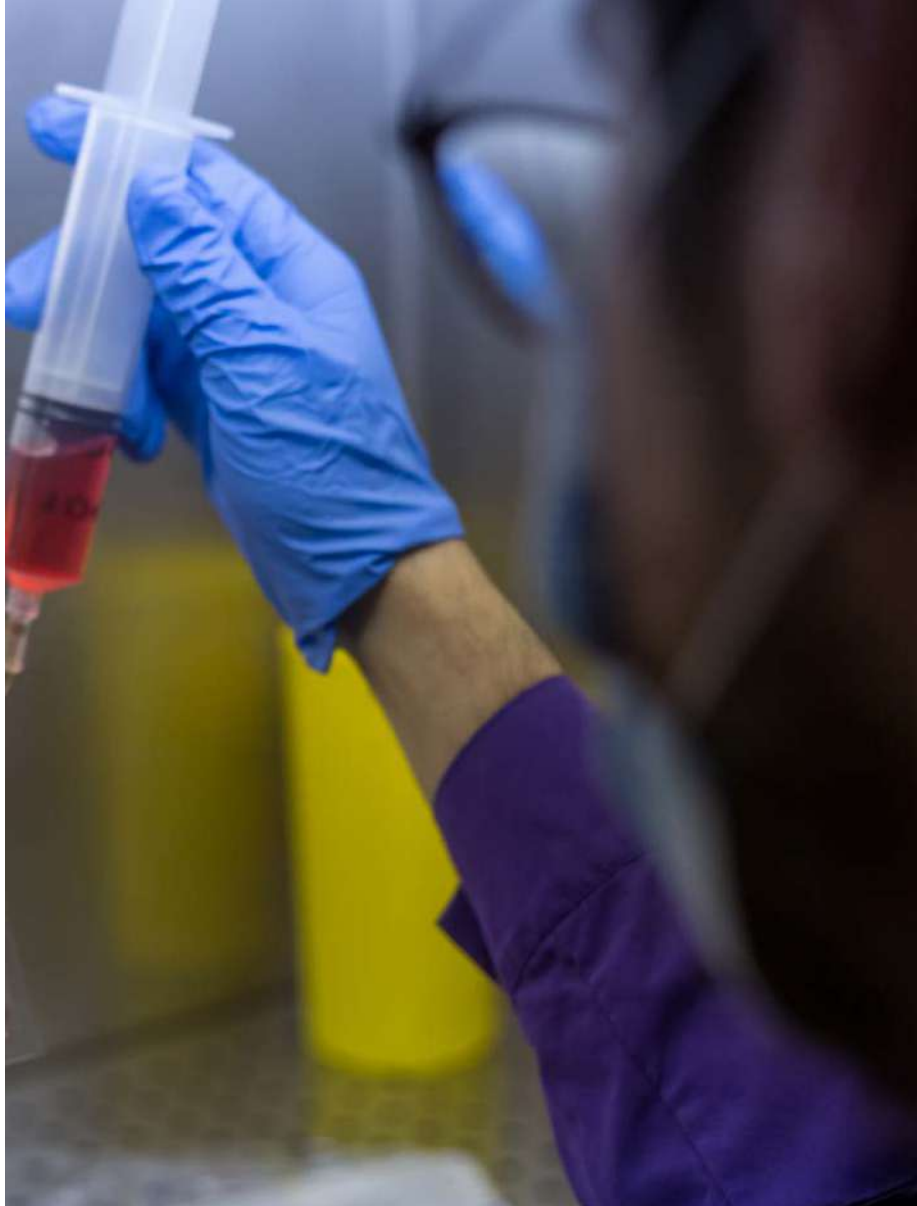
## Las tecnologías de Impresión 3D representan una gran oportunidad para el sector médico con un amplio potencial

---

### Impulso a la I+D+i

CARDIOPATCH se configura para crear una 'Red de Excelencia' que impulse la I+D+i del sector biomédico y biotecnológico del sudoeste de Europa. Para eso, además de la Clínica Universidad Navarra, componen el proyecto otras ocho instituciones públicas y privadas de España, Francia y Portugal, especializadas en cardiología, terapia celular, nanotecnología, impresión en 3D, bioingeniería y transferencia tecnológica.

El proyecto se puso en marcha en diciembre de 2020 y se espera



que se prolongue hasta abril de 2023. Cuenta con una cofinanciación de 1.064.250 euros por el Programa Interreg Sudoe de la Unión Europea (programa de cooperación transnacional en el sudoeste de Europa), a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

"En torno a CARDIOPATCH trabajan siete grupos de profesionales, con un total de 40-50 personas involucradas de distintos países. Hay que destacar la importancia de que se trate de un proyecto multidisciplinar, en los que participa una combinación de profesionales con experiencia en diferentes áreas, desde médicos, ingenieros, biólogos celulares, biólogos expertos en materiales, hasta reguladores que nos permiten avanzar clínicamente", explica el responsable científico de esta iniciativa.

Avances recientes realizados giran en torno al desarrollo de un nuevo andamiaje de colágeno enrollable que facilite su implantación en el corazón mediante minitoracotomía, así como el desarrollo de un biorreactor 3D para el cultivo y transporte del parche celularizado. Los socios de CARDIOPATCH probarán los andamiajes de colágeno in vivo y testarán su capacidad de adherirse correctamente. El objetivo de esta prueba será determinar el sistema más adecuado para llevar el parche terapéutico a los pacientes.

La ingeniería de tejidos aplicada a la reparación cardíaca se está desarrollando en distintos países como, por ejemplo, en Alemania, en EE.UU., cada uno aporta sus hallazgos y desarrollos, que no dejan de ser cruciales para paliar los daños causados por un infarto de miocardio. +