

# ÁREA DE TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN SANITARIA: GRUPO ASOCIADO DE TERAPIA AVANZADAS

Coordinador del área: Damián García Olmo

Responsable del grupo: Juan A. Bueren

## Objetivo:

- Desarrollo de terapias innovadoras para patologías de mal pronóstico
- Desarrollo de nuevos ensayos clínicos de terapia génica y celular que demuestren su eficacia y seguridad

## Estructura:



# ANEMIA DE FANCONI

Enfermedad hereditaria: Autosómica recesiva

(excepciones: ligada al X o dominante)

22 genes (FANCA-W) → Reparación ICLs

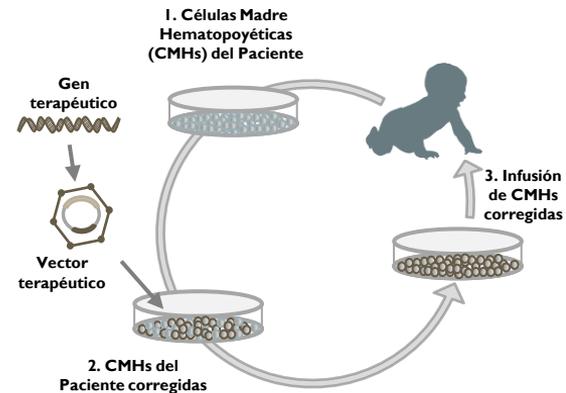
Fallo de Médula ósea

Mayor predisposición a cáncer (SCC, leucemia)

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyético

Terapia Génica

- Terapia Génica de Adición: LV
- Terapia Genica de Edición: CRISPR/Cas9



# ENSAYO CLÍNICO FASE I/II: TG CON VECTORES LENTIVIRALES EN AF

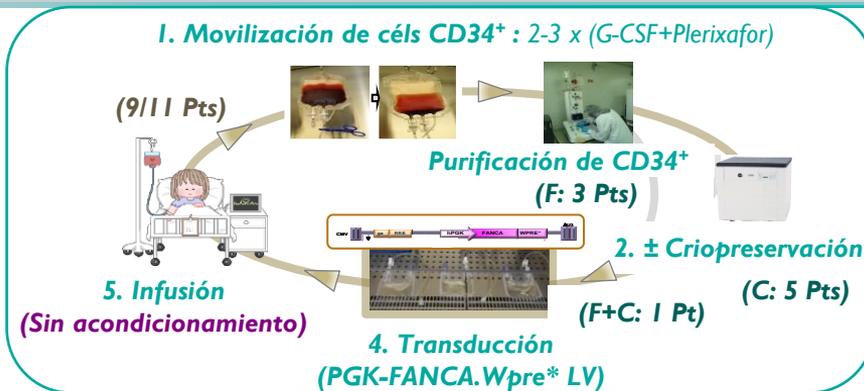
LETTERS  
https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z

nature  
medicine

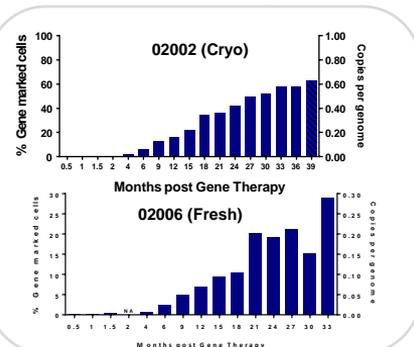
## Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia

Paula Río<sup>1,2,3</sup>, Susana Navarro<sup>1,2,3</sup>, Wei Wang<sup>4,5</sup>, Rebeca Sánchez-Domínguez<sup>1,2,3</sup>, Roser M. Pujol<sup>6,7,8</sup>, José C. Segovia<sup>1,2,3</sup>, Massimo Bogliolo<sup>6,7,8</sup>, Eva Merino<sup>9</sup>, Ning Wu<sup>1</sup>, Rocio Salgado<sup>10</sup>, María L. Lamana<sup>1,2,3</sup>, Rosa M. Yañez<sup>1,2,3</sup>, José A. Casado<sup>1,2,3</sup>, Yari Giménez<sup>1,2,3</sup>, Francisco J. Román-Rodríguez<sup>1,2,3</sup>, Lara Álvarez<sup>1,2,3</sup>, Omaira Alberquilla<sup>1,2,3</sup>, Anna Raimbault<sup>11,12</sup>, Guillermo Guenechea<sup>1,2,3</sup>, M. Luz Lozano<sup>1,2,3</sup>, Laura Cerrato<sup>1,2,3</sup>, Miriam Hernando<sup>1,2,3</sup>, Eva Gálvez<sup>1,3</sup>, Raquel Hladun<sup>13,14</sup>, Irina Giral<sup>14</sup>, Jordi Barquineró<sup>15</sup>, Anne Galy<sup>15</sup>, Nagore García de Andoin<sup>16</sup>, Ricardo López<sup>17</sup>, Albert Catalá<sup>2,18</sup>, Jonathan D. Schwartz<sup>19</sup>, Jordi Surrallés<sup>1,6,7,8</sup>, Jean Soulier<sup>11,12</sup>, Manfred Schmidt<sup>4,5</sup>, Cristina Diaz de Heredia<sup>13,14</sup>, Julián Sevilla<sup>2,9</sup> and Juan A. Bueren<sup>1,2,3\*</sup>

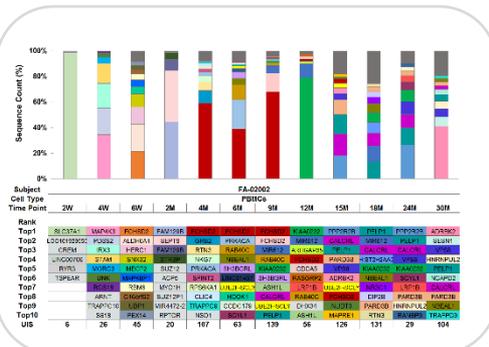
NATURE MEDICINE | VOL 25 | SEPTEMBER 2019 | 1396-1401



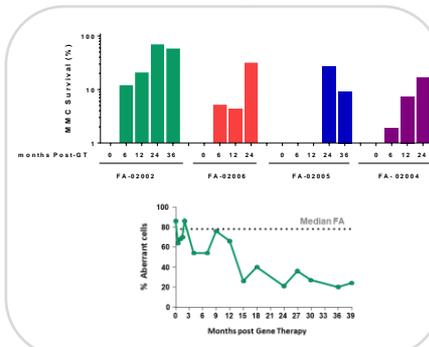
### Injerto y ventaja proliferativa de CMHs corregidas



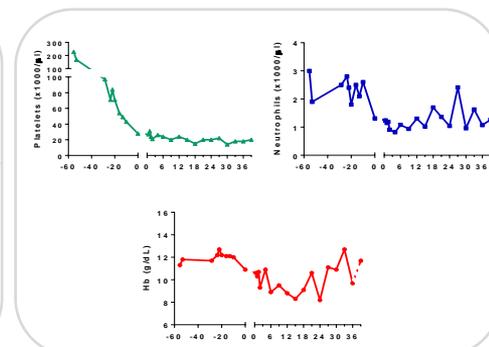
### Patrón de integración oligoclonal y seguro



### Corrección fenotipo en BM y SP



### Estabilización hematológica



II REUNIÓN ANUAL DE ÁREAS Y GRUPOS DEL IIS-FJD  
 13 de Noviembre del 2020

Paula Río

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

IIS FJD

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Grupo Quironsalud

# EDICIÓN GÉNICA MEDIADA POR NHEJ: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA EL FUTURO TRATAMIENTO DE LA AF

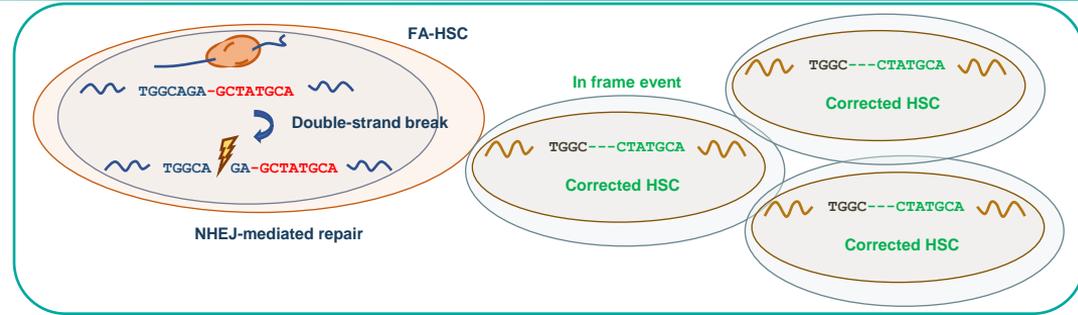
Cell Stem Cell  
Article

Cell Stem Cell 25, 607–621, November 7, 2019

CellPress

## NHEJ-Mediated Repair of CRISPR-Cas9-Induced DNA Breaks Efficiently Corrects Mutations in HSPCs from Patients with Fanconi Anemia

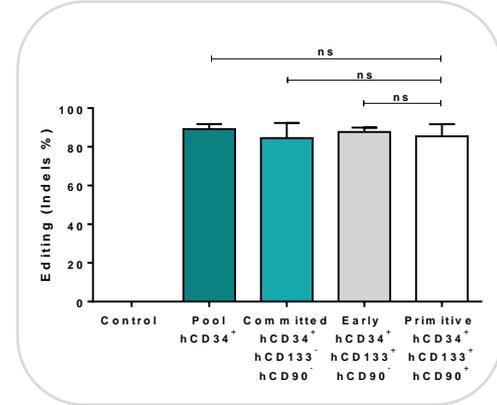
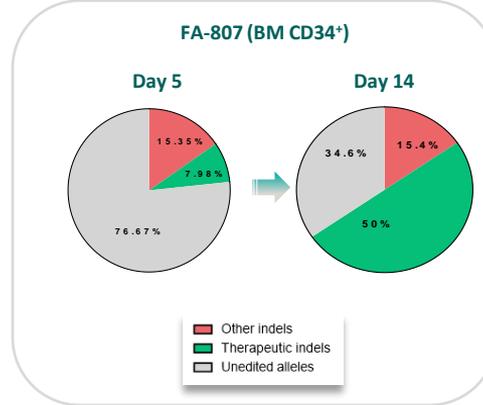
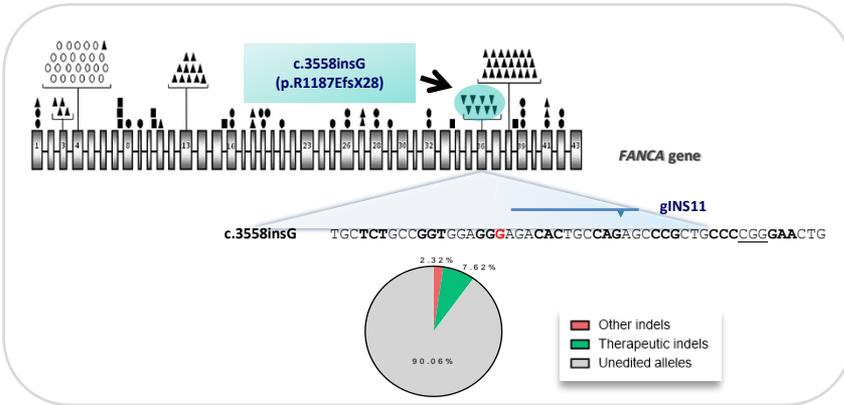
Francisco José Román-Rodríguez,<sup>1,2,3</sup> Laura Ugalde,<sup>1,2,3</sup> Lara Álvarez,<sup>1,2,3</sup> Begoña Díez,<sup>1,2,3</sup> María José Ramírez,<sup>2,4,5</sup> Cristina Rисуño,<sup>1,2,3</sup> Marta Cortón,<sup>2,6</sup> Massimo Bogliolo,<sup>2,4,5</sup> Sara Bernal,<sup>2,6</sup> Francesca March,<sup>6</sup> Carmen Ayuso,<sup>2,6</sup> Helmut Hanenberg,<sup>7,8</sup> Julián Sevilla,<sup>2,6</sup> Sandra Rodríguez-Perales,<sup>1,0</sup> Raúl Torres-Ruiz,<sup>10,11</sup> Jordi Surralles,<sup>2,4,5</sup> Juan Antonio Bueren,<sup>1,2,3</sup> and Paula Río<sup>1,2,3,12,\*</sup>



*Corregir mutaciones específicas en diferentes genes*

*Ventaja proliferativa de FA-HSCs editadas*

*Muy eficaz para editar HSCs*



II REUNIÓN ANUAL DE ÁREAS Y GRUPOS DEL IIS-FJD  
13 de Noviembre del 2020

Paula Río

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

IIS FJD INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Grupo Quironsalud

## **Terapia Génica de Adición:**

- *LTFU Fancolen I*
- *Ensayo clínico en Fase 2 (Promotor Rocket Pharma)*  
*Infusión de un número de CMHs corregidas más elevado*
- *Ensayos preclínicos de TG en FANCC y FANCG*

## **Terapia Génica de Edición:**

- *Estudios preclínicos de Edición Génica mediada por NHEJ*
- *Evaluación de nuevas herramientas de edición génica en AF: Base editing, Prime editing*
- *Desarrollo de estrategias de edición génica en CMHs in vivo*

## **Experiencia:**

- *Aplicación de herramientas de Terapia Génica y de Edición*
- *Enfermedades de fallo de médula ósea*
- *Trasplante de CMHs humanas en modelos de ratón inmunodeficientes*
- *Desarrollo de medicamentos huérfanos*
- *Desarrollo de ensayos clínicos de Terapia Génica (Producción GMP)*

## **Colaboraciones:**

- *In vivo delivery*
- *Plataforma EECC*
- *Plataforma Biobanco*
- *Plataforma Informática y estadística*