

FICHA PARA COMERCIALIZACIÓN DE INVENCIÓN

Título:

Desarrollo de aptámeros para el tratamiento de neutropenias y/o activación de la mielopoyesis
Aptámeros para el tratamiento de las neutropenias congénitas y adquiridas

Breve resumen:

El ARN de telomerasa (*TERC*) además de su función en el mantenimiento de los telómeros tiene una función no canónica en la mielopoyesis, ya que actúa como factor de transcripción que se une a una secuencia consenso de ADN y atrae la ARN polimerasa II (RNA Pol II), facilitando así la expresión de los principales genes responsables de la mielopoyesis. El dominio CR4/CR5 de *TERC* como responsable de ejercer esa función.

Aptámeros (oligonucleótidos monocatenarios cortos que se unen a moléculas diana) son alternativas prometedoras a los anticuerpos y se pueden utilizar como de agentes alta afinidad para el tratamiento de enfermedades. Por lo tanto, varios aptámeros basados en la secuencia CR4/CR5 fueron diseñados para investigar si estas pequeñas moléculas también podían aumentar la mielopoyesis. Dos aptámeros fueron capaces de aumentar el número de neutrófilos y macrófagos, sin afectar el número de eritrocitos en modelos de pez cebra. Los aptámeros funcionaba como la molécula de *TERC* completo; es decir, regulando la expresión de los principales genes de la mielopoyesis uniéndose a secuencias específicas de DNA en las regiones reguladoras de estos genes diana y reclutando la RNA Pol II para activar la transcripción.

Utilizando modelos preclínicos de pez cebra de enfermedades que cursan con neutropenia, como la disqueratosis congénita (DC, deficiencia de *TERC*) y la enfermedad poiquilodermia con neutropenia (deficiencia de *USB1*) se demostró el efecto terapéutico de aptámeros desarrollados, donde se observó la reversión de las neutropenias. Además, el tratamiento usando los correspondientes aptámeros humanizados también aumentó la expresión de los genes reguladores de la mielopoyesis y restauró la mielopoyesis en células pluripotentes inducidas (iPSC) procedentes de pacientes de DC con mutaciones en *TERC*. Por lo tanto, hemos desarrollado dos aptámeros que pueden ser terapia para enfermedades neutropenias congénitas y adquiridas.

Problema a resolver:

La neutropenia es una enfermedad grave y potencialmente mortal caracterizada por un nivel más bajo de lo normal número de neutrófilos en la circulación, ya sea por producción reducida, alta eliminación o un problema de almacenamiento. La neutropenia puede ser causada por múltiples factores, como la quimioterapia (la causa más común), medicamentos, infecciones, enfermedades autoinmunes, trastornos de la médula ósea, neutropenia idiopática crónica o trastorno genético, como ocurre en una veintena de enfermedades raras entre la que se encuentra la disqueratosis congénita (DC).

El tratamiento actualmente disponible para la neutropenia es la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). G-CSF ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la neutropenia congénita y

FICHA PARA COMERCIALIZACIÓN DE INVENCIÓN

adquirida y para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas para el trasplante de células madre. Además, G-CSF se ha utilizado en pacientes con DC, siendo relativamente eficaz en niños y adultos jóvenes. Sin embargo, el tratamiento con G-CSF tiene algunos efectos secundarios leves (disnea, dolor de pecho, náuseas, hipoxemia, diaforesis, anafilaxia, rubor del síncope, esplenomegalia), pero las mayores desventajas son su alto coste y su capacidad de promover síndrome mielodisplástico y leucemia mieloide en varias circunstancias clínicas. Por lo tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de encontrar terapias rentables y más seguras para el tratamiento de neutropenia (o enfermedades derivadas de la misma) y / o para la activación de la mielopoyesis.

Presentación de la Tecnología:

La presente invención está enfocada a resolver este problema proporcionando una nueva terapia destinado a tratar la neutropenia y / o activar la mielopoyesis.

Esta nueva terapia está basada en aptámeros, que son secuencias sintéticas de ADN monocatenario que adoptan estructuras tridimensionales únicas que les permiten reconocer una diana con alta afinidad.

Los aptámeros de la invención han sido desarrollados en base al profundo conocimiento que se tiene del mecanismo molecular por el que la molécula de RNA de la telomerasa , *TERC*; ejerce su función en la mielopoyesis.

Se han desarrollado dos aptámeros cuyo mecanismo de acción está muy bien caracterizado al igual que la especificidad de su acción. Para ello se han usando modelos preclínicos *in vivo* (pez cebra con neutropenia) e *in vitro* (iPSC derivadas de pacientes con DC) donde se ha observado de forma inequívoca un aumento de la mielopoyesis

Ventajas/Beneficios

La síntesis de la molécula mucho más barata de producir, se puede escalar fácilmente y pueden almacenarse durante periodos prolongados a temperatura ambiente liofilizados.

La biodisponibilidad de aptámeros por administración subcutánea es > 80% en primates no humanos. Por lo tanto, para la administración sistémica de agentes terapéuticos basados en ácidos nucleicos, se ha sugerido la administración subcutánea como una estrategia eficaz.

Los resultados preclínicos nuestros y de otros grupos indican que los aptámeros tienen una gran efectividad y especificidad y también una vida media larga.

Aplicaciones:

La neutropenia causadas por múltiples factores, como la quimioterapia (la causa más común), medicamentos, infecciones, enfermedades autoinmunes, trastornos de la médula ósea, neutropenia idiopática crónica o trastorno genético como ocurre en una veintena de enfermedades raras entre la que se encuentra la disqueratosis congénita, poiquilodermia con neutropenia, enfermedad de Charcot Marie tooth, crónica no inmune, neutropenia idiopática del adulto, neutropenia congénita grave SCN8, SCN1, SCN3 o SCNX, anemia ligada al cromosoma X con neutropenia y / o anomalías plaquetarias, neutropenia cíclica, Síndrome de Barth (BTHS), síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Chédiak-Higashi, Síndrome WHIM y enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ib, síndrome de hiper IgM, Hermansky– Síndrome de Pudlak (SPH), síndrome

FICHA PARA COMERCIALIZACIÓN DE INVENCIÓN

de Griscelli (GS), deficiencia de P14, síndrome de Cohen. También podría usarse para la movilización de células madre hematopoyéticas.

Estado actual de desarrollo:

Los aptámeros se encuentran protegidos por solicitud de patente europea. Actualmente se está trabajando en la finalización de la parte preclínica y comparando resultados de vida media y efectividad con GCSF.