

Aptámeros para el tratamiento de neutropenias congénitas y adquiridas

Aptámeros | Neutropenias | Mielopoyesis | Neutrófilos

Resumen

Nuevo tratamiento basado en la tecnología de aptámeros para el tratamiento de enfermedades que cursan neutropenias congénitas y adquiridas, fundamentalmente del ámbito hematológico. Se busca establecer una licencia o un acuerdo de codesarrollo a riesgo compartido para llegar a fases clínicas.

Problema a resolver

La neutropenia es una enfermedad peligrosa y potencialmente mortal caracterizada por un número inferior al normal de neutrófilos en la circulación, ya sea debido a una producción reducida, una 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 sucede en la disqueratosis congénita (DC).

Estado de la técnica

El tratamiento actualmente disponible para la neutropenia es la administración de 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 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 efectivo en niños y adultos jóvenes. Sin embargo, el tratamiento con G-CSF tiene algunos efectos secundarios leves (disnea, dolor en el pecho, náuseas, hipoxemia, sudoración, anafilaxia, rubor del síncope, esplenomegalia), aunque las principales desventajas son su alto costo y su capacidad para promover el síndrome

leucemia mielodisplásica y mieloides en diversas circunstancias clínicas. Por lo tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de encontrar terapias eficientes y seguras para el tratamiento de la neutropenia (o enfermedades derivadas de la misma) y / o para la activación de la mielopoyesis.

Por otro lado, se conoce que el ARN telomerasa (TERC) además de su papel en el mantenimiento de los telómeros tiene una función no canónica en la mielopoyesis, ya que actúa como un factor de transcripción que se une a una secuencia de ADN de consenso y atrae a la ARN polimerasa II (ARN Pol II), facilitando así la expresión de los principales genes responsables de la mielopoyesis. Es importante destacar que el proceso de mielopoyesis puede ser modulado por los niveles de expresión de TERC.

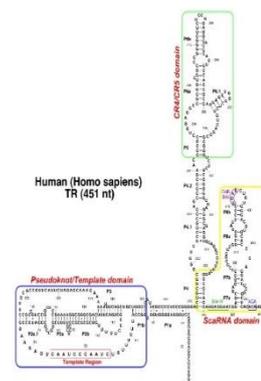
Descripción de la tecnología

Se han desarrollado varios aptámeros basados en la secuencia TERC para activar la mielopoyesis consiguiendo su efecto terapéutico.

Los aptámeros funcionan como la molécula de TERC

completa, 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 ha



demostrado el efecto terapéutico de los aptámeros desarrollados, ya que son capaces de conseguir la reversión de las neutropenias.

Además, el tratamiento usando los correspondientes aptámeros humanizados aumenta la expresión de los genes reguladores de la mielopoyesis y restaura la mielopoyesis en células pluripotentes inducidas (iPSC) procedentes de pacientes de DC con mutaciones en TERC.

Aplicaciones

Los aptámeros objeto de esta propuesta son herramientas terapéuticas para potenciales ensayos clínicos para el tratamiento de la neutropenia y/o para la activación de la mielopoyesis, particularmente para el tratamiento de la disqueratosis congénita, poiquilodermia con neutropenia, enfermedad dental de Charcot Marie, neutropenia idiopática crónica no inmune del adulto, neutropenia congénita grave SCN8, SCN1, SCN3 o SCNX, anemia x-ligada con neutropenia y/o anomalías plaquetarias, neutropenia cíclica, síndrome de Barth (BTBS), Síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de WHIM y enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo Ib, síndrome de hiper IgM, síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS), síndrome de Griscelli (GS), deficiencia de P14, síndrome de Cohen, movilización de células madre hematopoyéticas o neutropenia inducida por quimioterapia.

La tecnología es especialmente interesante para empresas del sector médico y farmacéutico.

Ventajas clave

El uso de aptámeros como agentes de alta afinidad para el tratamiento de estas enfermedades presenta las siguientes ventajas:

- ✓ **Alternativa prometedora a los anticuerpos.** Según resultados preclínicos, poseen gran efectividad y especificidad y una vida media larga.

- ✓ **Terapias más eficientes y seguras**, evitando los efectos secundarios del tratamiento actual.
- ✓ **Excelente propiedad farmacocinética y baja toxicidad.**
- ✓ **Bajo costo de producción.** Respecto al tratamiento actual, la síntesis de la molécula resulta más barata de producir, es escalable fácilmente y puede almacenarse durante largos periodos.

Estado de desarrollo

Actualmente la tecnología se encuentra en fase preclínica, con evidencia in vivo de un modelo relevante de la enfermedad.

La tecnología se encuentra protegida mediante una solicitud de patente europea extendida internacionalmente mediante el procedimiento PCT.

Colaboración buscada

El grupo de investigación de la UMU está interesado en co-desarrollar preclínicos regulatorios con una empresa y, si es necesario, en colaboración con otros grupos clínicos a objeto de desarrollar una Prueba de Concepto en humanos.

Referencias

-A non-canonical function of telomerase RNA in the regulation of developmental myelopoiesis in zebrafish. Alcaraz-Pérez F, García-Castillo J, García-Moreno D, López-Muñoz A, Anselin M, Angosto D, Zon LI, Mulero V, Cayuela ML. Nat Commun. 2014;5:3228. PMID: 24496182

-Telomerase RNA recruits RNA polymerase II to target gene promoters to enhance myelopoiesis. García-Castillo J, Alcaraz-Pérez F, Martínez-Balsalobre E, García-Moreno D, Rossmann MP, Fernández-Lajarín M, Bernabé-García M, Pérez-Oliva AB, Rodríguez-Cortez VC, Bueno C, Adatto I, Agarwal S, Menéndez P, Zon LI, Mulero V, Cayuela ML. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Aug 10;118(32). PMID: 34353901