

Nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos inflamatorios

Nueva generación de inhibidores de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y, por tanto, útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Descripción y características fundamentales

Nuevos inhibidores de la producción del TNF- α útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, psoriasis, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, dermatitis y cualquier otro estado inflamatorio que curse con niveles altos de TNF- α .

Estos compuestos son capaces de inhibir la expresión de TNF- α a nivel transcripcional en monocitos humanos primarios, lo que sugiere que el mecanismo podría estar relacionado con la actividad de algún factor de transcripción y podría regular también la expresión de citoquinas adicionales. El efecto parece ser independiente de la activación de p38 MAPK o de c-jun. Los datos preliminares sugieren que la actividad de NF κ B podría estar afectada.

Además de TNF- α , estos compuestos también regulan a la baja la producción de IL-1 β y de IL-6 en células THP-1 estimuladas con LPS. Se ha explorado la respuesta a estímulos inflamatorios adicionales tales como poli I:C (un análogo de ssRNA) y los resultados indican que estos compuestos también inhiben la producción de TNF- α y de IL-12 en respuesta a la estimulación con poli I:C en células dendríticas humanas diferenciadas *in vitro*.

Dado que las enfermedades metabólicas están relacionadas con inflamación de bajo grado, se ha explorado también la acción de estos nuevos inhibidores sobre adipocitos humanos maduros generados *in vitro* a partir de células madre mesenquimales humanas. Los resultados muestran una regulación a la baja de forma dependiente de la dosis de la producción de IL-6 y leptina en adipocitos humanos estimulados con LPS.

Estudios *in vivo* en modelos animales previamente tratados con dosis bajas de estos compuestos muestran una producción de TNF- α significativamente inferior cuando se someten a un estímulo proinflamatorio potente tal como LPS. Este resultado indica que los compuestos presentan eficacia antiinflamatoria cuando se administran *in vivo*.

Respecto a la seguridad, el tratamiento a largo plazo de ratones con bajas dosis de estos compuestos muestra ausencia de toxicidad en el riñón, pulmón o hígado.

Ventajas competitivas

Estos nuevos compuestos, además de mostrar una marcada eficacia en la inhibición de la producción o señalización de

citoquinas proinflamatorias —estrategia que ha demostrado ser la más eficaz para el tratamiento de la inflamación— permite al mismo tiempo su administración oral, a diferencia de las recientes terapias biológicas antiinflamatorias basadas en proteínas.

Por otra parte, esta nueva generación de inhibidores de la producción del TNF- α tiene muy pocos efectos secundarios, in contraste con la mayoría de los fármacos actualmente disponibles en el mercado para el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como agentes antiinflamatorios esteroideos (hormonas), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y anticuerpos anti-TNF-alfa humanizados.

Tipo de colaboración solicitada

Se busca cooperación con cualquier parte interesada en la tecnología, ya sea un licenciario, un inversor que financie el proyecto, un socio interesado en implicarse en cualquiera de las distintas fases hasta la puesta en el mercado, etc. Organizaciones potencialmente interesadas serían aquellas dedicadas a la fabricación, comercialización y/o distribución de fármacos, así como centros de investigación y todo tipo de instituciones dedicadas a la investigación en diagnóstico y tratamientos contra las enfermedades inflamatorias.

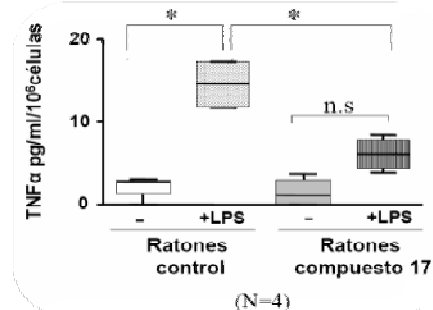
Grado de desarrollo de la tecnología

Estudios *in vivo* en modelos animales.

Estado de la propiedad industrial/intelectual

Patentes españolas P201331143 y P201430411, concedidas en diciembre y octubre de 2015, respectivamente.

Solicitud de protección internacional PCT/ES2014/070603.



Efecto de la administración *in vivo* de uno de estos nuevos inhibidores.

Para más información, por favor contactar con

Unidad de Innovación

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP)-IdiPAZ

Teléfono: 91 207.12.34

e-mail: innovacion@idipaz.es

Web: www.idipaz.es