

## TEMSIROLIMUS NUEVO TRATAMIENTO PARA LA X-ADRENOLEUCODISTROFIA

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La Adrenoleucodistrofia asociada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad neurometabólica caracterizada por la pérdida de función del transportador peroxisomal ABCD1 que resulta en la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). La incidencia de esta enfermedad es de 1:17.000 de cada recién nacidos, aunque probablemente sea superior dado el mal diagnóstico de la misma.

Dependiendo de la edad del paciente y de si el cerebro está específicamente afectado, la X-ALD se clasifica en tres variantes: AMN (forma de aparición tardía que afecta a los adultos); cAMN (incluye desmielización cerebral y neuroinflamación en adultos), cCALD (incluye desmielización cerebral y neuroinflamación en niños).

Actualmente no hay un tratamiento efectivo aunque se están llevando a cabo varias aproximaciones para combatir esta enfermedad, que incluyen el trasplante de la medula ósea (baja tasa de supervivencia, hay un nuevo ensayo clínico en proceso); terapia génica con trasfección del gen ABCD2 (no hay resultados significativos hasta el

momento, hay un nuevo ensayo clínico en proceso); tratamiento dietético con el aceite de Lorenzo (no muestra beneficios clínicamente relevantes) y tratamientos con diversos fármacos como el 4- fenilbutirato y el ácido valpróico (no muestran resultados claros), bezafibrato (no hay reducción de VLCFA ni en plasma ni en linfocitos) o el sobetirome (resultados preliminares en fase 1). La autofagia constitutiva es indispensable para el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos neuronales y su función normal. Se ha observado una disfunción en la autofagia durante la neurodegeneración tanto en modelos animales *in vivo* como en cultivos neuronales primarios *in vitro*. En este trabajo se han utilizado ensayos bioquímicos, morfológicos y funcionales para analizar directamente el estado del sistema autofágico en fibroblastos de X-ALD, cerebros de pacientes y modelos merinos de X-ALD (*Abcd1-* and *Abcd1-/Abcd2-/-*). Como resultado de nuestros estudios observamos una señalización de la ruta mTOR aberrante que causa deterioro en la autofagia siendo este un componente fundamental del mecanismo de la patogénesis de ALD-X.

### SECTORES DE APLICACIÓN EMPRESARIAL

Sector farmacéutico.

### VENTAJAS TÉCNICAS Y BENEFICIOS EMPRESARIALES

A través de la utilización de modelos *in vivo* e *in vitro*, hemos demostrado que el flujo autofágico está deteriorado debido a la elevada señalización de mTOR (diana de rapamicina de mamíferos), que contribuye a la patogénesis de X-ALD. También se evidenció que el exceso de VLCFAs regulan a la baja la autofagia en los fibroblastos humanos. Además, la inhibición de mTOR por un derivado de la rapamicina (*Temsirolimus*) restaura el flujo autofágico e inhibe el proceso degenerativo axonal así como el deterioro locomotor asociado en los modelos murinos *Abcd1-/Abcd2-/-*. Este proceso está mediado por la restauración de la función del proteasoma y del estado redox de la célula así como de la homeostasis metabólica.

**Temsirolimus** muestra un papel neuroprotector en muestras de cerebro de pacientes con cCALD y cAMN, ratones *Abcd1-* y fibroblastos humanos de X-ALD, lo que sugiere un mecanismo que atenúa los niveles de estrés oxidativo.

La confirmación de estos resultados no se ha podido llevar a cabo en muestras de pacientes con AMN debido a la no disponibilidad de muestras.

### ESTADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

## TEMSIROLIMUS NUEVO TRATAMIENTO PARA LA X-ADRENOLEUCODISTROFIA

En contraste con los tratamientos comentados anteriormente, **Temsirolimus** se muestra efectivo ante todas las tipologías de X-ALD. Además, **Temsirolimus** es un fármaco que ya se encuentra en el mercado, por lo que su seguridad ya ha sido probada, lo que aceleraría el proceso para llegar a ser una terapia de éxito contra esta enfermedad.

### **DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

Se ha hecho la solicitud de patente europea (EP14382353.2).

### **COLABORACIÓN BUSCADA**

Basándonos en los resultados de los análisis preclínicos de los modelos murinos en los que se ha utilizado Temsirolimus como análogo de la rapamicina, se propone el uso de inhibidores de mTOR análogos a la rapamicina como aproximación terapéutica para la X-ALD. Debido a que Temsirolimus es un fármaco que ya está en el mercado, se propone el reposicionamiento del mismo, con la ventaja de que este fármaco para X-ALD puede ser llevado al mercado rápidamente.

### **IMÁGENES RELACIONADAS**

### **DATOS DE CONTACTO**

Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI)  
Centro de Investigación Príncipe Felipe, CIPF  
C/ Eduardo Primo Yúfera, 3  
46012, Valencia  
Tel: 96 3289681  
e-mail: [otri@cipf.es](mailto:otri@cipf.es)  
Web: [www.cipf.es](http://www.cipf.es)

**TEMSIROLIMUS NUEVO TRATAMIENTO PARA LA X-ADRENOLEUCODISTROFIA**

