

Vesículas extracelulares con capacidad terapéutica mejorada

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

En la actualidad existen una serie de patologías relacionadas con la activación no deseada o descontrolada del sistema inmune para las cuales no existe una solución efectiva, tales como la enfermedad de injerto contra huésped, el rechazo agudo de órgano trasplantado. Las patologías autoinmunes o la inflamación crónica inducida por virus.

Las células mesenquimales estromales y las vesículas secretadas por las mismas han generado resultados prometedores en diferentes modelos animales, pero al trasladar dichos resultados a ensayos clínicos, los resultados no han alcanzado las expectativas. En esta tecnología, el equipo de investigadores del IIS La Fe ha generado unas vesículas extracelulares (EVs) con mayor potencia terapéutica que las empleadas hasta el momento, con la intención de replicar en humanos los resultados obtenidos en modelos animales.

La invención presenta la generación de una nueva línea de células mesenquimales estromales que sobreexpresan HIF-1 α y hTERT mediante modificación genética, la cual cultivada en presencia de TNF- α , IFN- γ e IL-1 β durante 48 horas secreta (EVs) con un mayor potencial terapéutico que los secretados por células madre mesenquimales (MSC) no mejoradas.

Estas nuevas EVs ejercen un mayor efecto terapéutico y a su vez permiten el crecimiento ilimitado de las células para obtener una fuente estable y homogénea de vesículas con funciones terapéuticas mejoradas. Mediante la sobreexpresión de HIF-1 α se obtiene la mejora terapéutica, mientras que la sobreexpresión de hTERT genera la división ilimitada y constante de las células. La principal ventaja de la invención es la combinación en la utilización las modificaciones genéticas con el protocolo de cultivo concreto.

SECTORES DE APLICACIÓN EMPRESARIAL

El principal sector interesado en esta invención son las empresas farmacéuticas que actualmente trabajan en el desarrollo de terapias basadas en células mesenquimales estromales o en vesículas extracelulares.

VENTAJAS TÉCNICAS Y BENEFICIOS EMPRESARIALES

- Sobreexpresión de HIF-1 α mediante modificación genética de las MSC haciendo uso de tecnología lentiviral, que aporta una mayor capacidad inmunosupresora (tanto in vitro como in vivo) a las vesículas secretadas por las células mesenquimales estromales derivadas de pulpa.
- Sobreexpresión de hTERT mediante modificación genética de las MSC haciendo uso de tecnología lentiviral, que genera que las células mesenquimales estromales no entren en senescencia replicativa de forma que es posible utilizar unas pocas líneas celulares para la obtención de vesículas terapéuticas sin que la línea se agote y sea necesario un testado de diferentes donantes cada poco tiempo.
- Estimulación con citoquinas proinflamatorias de las células modificadas genéticamente de forma que se active la capacidad inmunoreguladora de las mismas. Esto a su vez induce una secreción de EVs con mayor capacidad inmunoreguladora.

ESTADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

Los resultados se han validado en modelos murinos de isquemia, de colitis ulcerosa y de hipersensibilidad retardada con resultados satisfactorios. Se está trabajando en el escalado de la producción de estas EVs en condiciones GLP/GMP y en la documentación regulatoria para poder utilizar este producto biológico en un ensayo clínico *First in man*.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Patente Nacional EP20383170, de fecha 29 de diciembre de 2020

Título: *Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells genetically modified to overexpress hif-1 α and htert.*

COLABORACIÓN BUSCADA

Vesículas extracelulares con capacidad terapéutica mejorada

Los inventores están buscando inversores y empresas interesadas en licenciar la tecnología, así como socios estratégicos y nuevas fuentes de financiación para avanzar en el desarrollo.

IMÁGENES RELACIONADAS

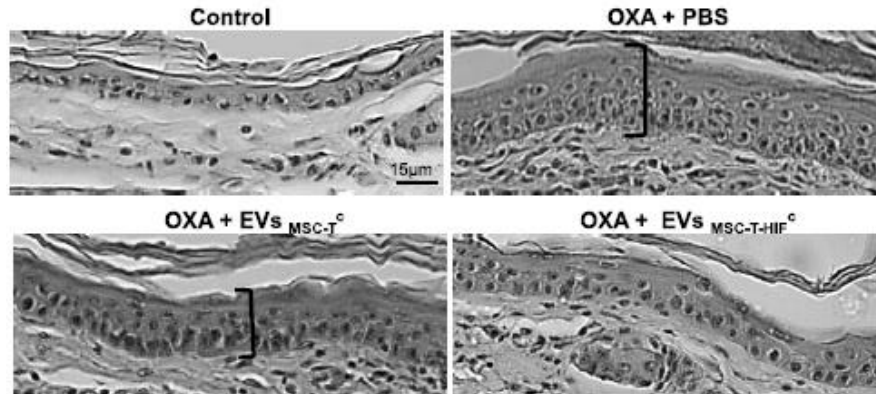


Figura 1. Imágenes representativas de la reducción de la inflamación inducida por las EVs de MSC-HIF-TERT activadas en un modelo murino de hipersensibilidad retardada. Se indica el grosor de la dermis de la oreja del ratón en condiciones normales (control) y tras el tratamiento con Oxalozona seguida de inyección de solución salina fisiológica (OXA+PBS), EVs de MSC-TERT activadas (OXA+EVsMSC-Tc) o EVs de MSC-TERT-HIF activadas (OXA+EVsMSC-T-HIFc)

extracellular structure organization	cell junction assembly	regulation of cellular component organization	extracellular matrix disassembly
	integrin activation	cell activation	
extracellular matrix organization	protein heterotrimerization	regulation of cell growth	

Figura 2. Análisis bioinformático de los procesos biológicos diferencialmente expresado en las EVs de MSC-HIF-TERT activadas en comparación con las EVs silvestres. Se muestran en cajas los procesos biológicos más representativos. El área de cada caja se corresponde con el peso específico de cada proceso,

DATOS DE CONTACTO

Científico responsable: Dra. Pilar Sepúlveda Sanchis

OTRI IIS La Fe

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
Av. Fernando Abril Martorell, nº 106 46026 Valencia (España)

Contacto: otri@iislafes.es; +34 961 246 609 / +34 618 73 00 95



Vesículas extracelulares con capacidad terapéutica mejorada