

# NUEVO COMPUESTO PARA TRATAR CON ÉXITO LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA

**P** PATENTED TECHNOLOGY

## CONTACT DETAILS:

Relaciones con la Empresa  
Oficina de Transferencia de Resultados de la Investigación-OTRI  
Universidad de Alicante  
Tel.: +34 96 590 99 59  
Email: [areaempresas@ua.es](mailto:areaempresas@ua.es)  
<http://innoua.ua.es>

## ABSTRACT

El grupo de investigación de *Neurobiología del sistema visual y terapia de enfermedades neurodegenerativas de la Universidad de Alicante* ha descubierto el uso del compuesto 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1H-indol, y de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento preventivo o terapéutico de las enfermedades degenerativas de la retina, tales como: retinosis pigmentaria, retinopatía diabética, glaucoma o degeneración macular asociada a la edad. Este compuesto ha demostrado, in vitro e in vivo, su capacidad neuroprotectora en diversos modelos en condiciones de laboratorio. Este compuesto se caracteriza porque aumenta la supervivencia neuronal un 20%, aumenta la agudeza visual hasta un 35%, e incrementa la sensibilidad al contraste hasta un 15%. Se trata, por tanto, de propiedades muy prometedoras que podrían posicionarlo como el primer tratamiento eficaz frente a las enfermedades degenerativas de la retina. Se buscan empresas interesadas en adquirir esta patente para su explotación comercial.



## INTRODUCTION

La retina es un tejido neural bien estructurado y altamente especializado. A pesar de su ubicación periférica, es tan sensible como el resto de tejidos del sistema nervioso central. Además, es uno de los tejidos más susceptibles de sufrir daño por especies reactivas de oxígeno.

Las diversas enfermedades degenerativas de la retina cursan con muerte celular y alteración de la conectividad sináptica. En ellas influyen factores como el incremento en la oxidación de proteínas y el fracaso de los sistemas antioxidantes.

El estrés oxidativo es reconocido como uno de los marcadores de envejecimiento. En este sentido, la activación de rutas mediadas por Nrf2 pueden aumentar la supervivencia en distintos modelos de enfermedades neurodegenerativas. Estas rutas

están menos activas o desreguladas durante el envejecimiento, en patologías neurodegenerativas, y en procesos degenerativos relacionados con la edad. La inhibición o desregulación en este tipo de rutas, puede agravar el estrés oxidativo en este tipo de patologías, así como aumentar el fenotipo inflamatorio. Sin embargo, la señalización vía Nrf2 puede proteger frente a patologías inflamatorias.

Todos los trastornos de la retina tienen en común que cursan:

- Con un marcado estrés oxidativo.
- Inflamación.
- Muerte celular por apoptosis.

El estrés oxidativo tiene un papel fundamental en la degeneración de la retina, con implicaciones en: degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinosis pigmentaria y glaucoma.

El estrés oxidativo no sólo se debe a la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, sino que también puede producirse por una disminución en la activación del factor antioxidante Nrf2. Por tanto, la ruta de Nrf2 se sugiere como una posible diana terapéutica en la prevención y el tratamiento de este tipo de patologías.

Por otro lado, las células de la microglía tienen un efecto protector en la retina dañada, sin embargo, su activación excesiva o prolongada produce una inflamación crónica con secreción de citoquinas inflamatorias que producen graves efectos secundarios, incluso pueden desencadenar muerte neuronal irreversible.

Las enfermedades degenerativas de la retina como el glaucoma, la retinosis pigmentaria y la degeneración macular asociada a la edad, se caracterizan por presentar un escenario de neuroinflamación y activación crónica de la microglía. Así pues, la inhibición selectiva de la sobreactivación de la microglía y la preservación de sus funciones tróficas y homeostáticas puede contribuir a reducir la degeneración de los fotorreceptores y, por tanto, podría suponer un tratamiento prometedor en las enfermedades degenerativas.

Finalmente, el adecuado funcionamiento de la retina requiere un equilibrio entre los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular. Ciertas mutaciones genéticas, la edad y los factores ambientales pueden desencadenar mutaciones genéticas específicas que inducen muerte por apoptosis en los fotorreceptores.

El resultado final entre supervivencia o muerte celular es consecuencia de un complejo equilibrio entre los procesos proapoptóticos y antiapoptóticos a varios niveles: extracelular, mitocondrial, nuclear y citoplasmático.

## TECHNICAL DESCRIPTION

Actualmente, el tratamiento farmacológico de las enfermedades degenerativas de la retina se centra en dos principales líneas de acción:

1. En el uso de estrategias preventivas que intentan contrarrestar los mecanismos subyacentes de la enfermedad, como la terapia génica.
2. En intentar evitar la muerte celular mediante la administración de compuestos antiinflamatorios y antiapoptóticos (por ejemplo, un cóctel de sustancias antioxidantes), así como factores neurotróficos que retarden la muerte celular de la retina, retrasando así la progresión de la enfermedad.

Los procesos degenerativos de la retina tienen una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, resulta especialmente interesante encontrar tratamientos farmacológicos adecuados.

La presente invención se refiere al uso del compuesto 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1H-indol como estrategia terapéutica para evitar, prevenir o mitigar la degeneración de la retina en enfermedades tales como la retinosis pigmentaria, el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética, gracias a su potente efecto antioxidante y citoprotector.

La fórmula química de este compuesto es la siguiente (véase Figura 1):

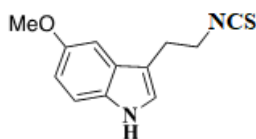


Figura 1: 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1H-indol.

En el tratamiento preventivo o terapéutico de las enfermedades degenerativas de la retina anteriormente descritas, se puede usar tanto el compuesto 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1H-indol, como sus sales farmacéuticamente aceptables a partir de: ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, sales metálicas, sales amónicas, sales formadas a partir de bases orgánicas, y sales con aminoácidos.

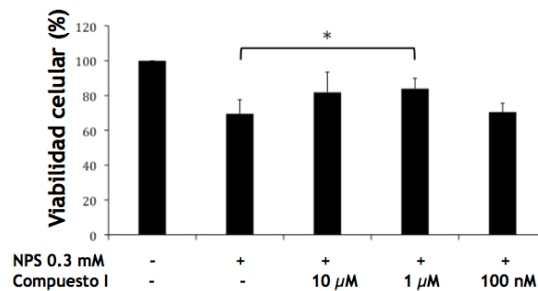
**Preparación:** este compuesto se prepara fácilmente siguiendo los métodos conocidos descritos en la bibliografía científica. Se pueden preparar complejos solubles con distintos excipientes.

**Administración:** la composición farmacéutica se puede administrar a dosis diarias por vía oral, rectal, subcutánea, intramuscular, intravascular o intravenosa. Puede ser administrado localmente en forma de solución (por ejemplo: colirios, inyección intraocular o inyección intravitreal), o como un implante.

Se han llevado a cabo diferentes estudios con modelos animales de degeneración retiniana, entre ellos:

### 1. Citoprotección frente a toxicidad inducida por nitroprusiato sódico en la línea celular derivada de fotorreceptores 661W:

El compuesto de la presente invención aumentó significativamente la supervivencia neuronal. De hecho, aumentó la viabilidad de la línea celular 661W un 20% respecto al control (véase *Figura 2*).



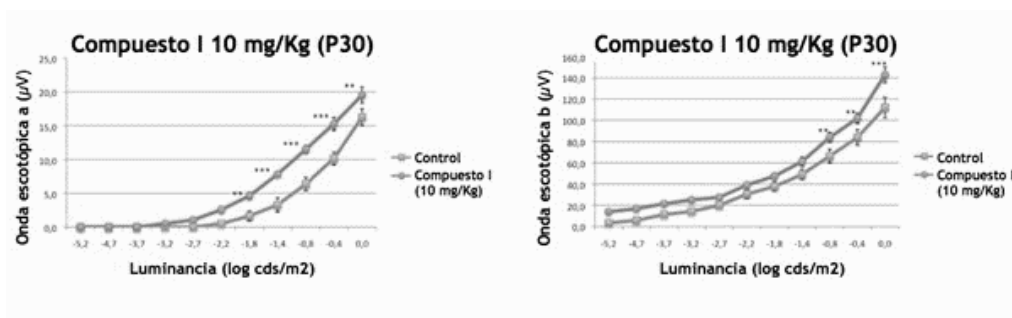
*Figura 2: efecto del compuesto sobre la viabilidad de células 661W expuestas a nitroprusiato sódico.*

### 2. Rescate de las respuestas visuales en el modelo animal de retinosis pigmentaria rd10:

La cepa murina rd10 es un modelo adecuado para el ensayo de terapias relacionadas con la retinosis pigmentaria. Se han estudiado diferentes dosis del compuesto administradas intraperitonealmente, desde el inicio hasta un estado avanzado del proceso degenerativo, y se ha comprobado que el compuesto ejerce un efecto protector, y por tanto, es un agente eficaz para tratar la retinosis pigmentaria.

### 3. Medida de la amplitud de la respuesta electroretinográfica (ERG):

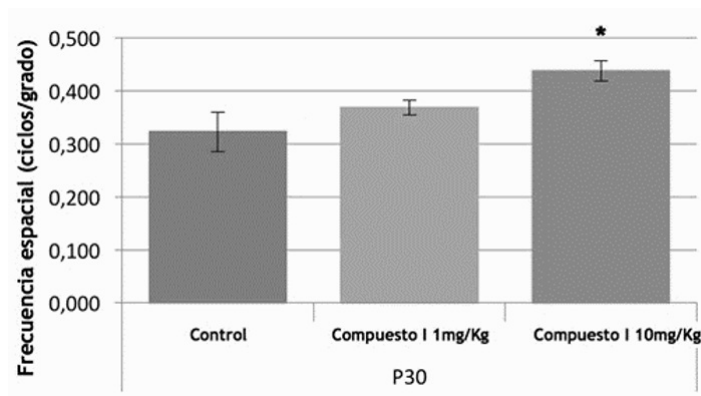
Existe una determinada dosis del compuesto (10 mg/Kg) que consigue una mejora estadísticamente significativa de la respuesta funcional de la retina respecto al control (véase *Figura 3*).



*Figura 3: curvas estímulo-respuesta de la amplitud de la respuesta electroretinográfica (ERG) escotópicas de ratones rd10 tratados con un vehículo (control), o con 10 mg/Kg del compuesto.*

### 4. Medida de la agudeza visual y de la sensibilidad al contraste en el modelo murino rd10:

**Agudeza visual:** ésta da una medida de la actividad funcional de la retina. Para ello, se realiza una prueba optomotora. Este ensayo mostró que en los ratones rd10 tratados con el compuesto objeto de la presente invención a dosis de 10 mg/Kg, la agudeza visual aumentó un 35,6% respecto al control (véase *Figura 4*).



*Figura 4: agudeza visual medida expresada como frecuencia espacial en ciclos/grado alcanzada por ratones rd10 tratados con vehículo (control), y por ratones tratados con el compuesto a 1 mg/Kg ó 10 mg/Kg de P16 a P30, por vía intraperitoneal, dos veces al día.*

**Sensibilidad al contraste:** en los animales tratados con el compuesto a una dosis de 10 mg/Kg, la sensibilidad al contraste

aumentó entre un 11% y un 15% respecto al control, dependiendo de la frecuencia espacial del estímulo (véase Figura 5).

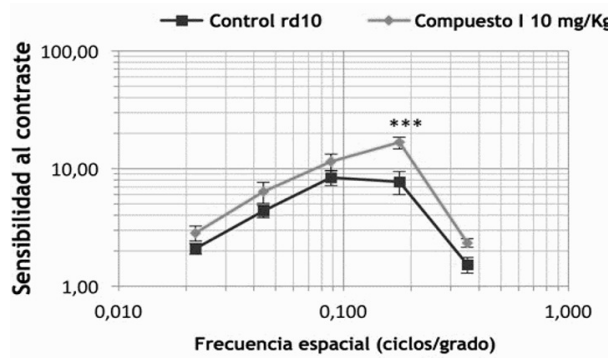


Figura 5: sensibilidad al contraste medida en diferentes frecuencias espaciales en ciclos/grado alcanzado por ratones rd10 tratados con vehículo (control), así como para ratones tratados con el compuesto a 10 mg/Kg de P16 a P30, por vía intraperitoneal, dos veces al día.

#### ADVANTAGES AND INNOVATIVE ASPECTS

El compuesto objeto de la presente invención ha demostrado las siguientes **ventajas** respecto a los medicamentos utilizados en la actualidad para tratar las enfermedades degenerativas de la retina (entre ellos, melatonina y sulforafano):

- 1) Posee una **combinación de actividades biológicas** de gran efecto terapéutico.
- 2) Es un **potente inductor de la vía de señalización Nrf2**, efecto que no posee la melatonina.
- 3) Rescató **respuestas visuales** respecto a ratones rd10 tratados con el vehículo (control).
- 4) Aumentó la **agudeza visual** hasta un **35,6%**.
- 5) Aumentó la **sensibilidad al contraste** de un **11% a un 15%**.

#### ASPECTOS INNOVADORES DE LA TECNOLOGÍA

El compuesto de la presente invención se diferencia de los actuales fármacos porque:

- Presenta un **efecto reductor de la degeneración de la retina** asociada a diversos modelos de degeneración.
- Es un **potente inductor de la vía de señalización Nrf2**, a diferencia de la melatonina.
- Es un **antioxidante efectivo**, a diferencia del sulforafano.

#### CURRENT STATE OF DEVELOPMENT

Los efectos protectores y reductores de la degeneración de la retina proporcionados por el compuesto de la presente invención, se han estudiado con **éxito** en las siguientes **condiciones de laboratorio**:

1. In vitro, en la línea celular 661W (derivada de fotorreceptores) sometida a daño mediante el agente oxidante nitroprusiato sódico. Se ha estudiado la viabilidad celular, y se ha constatado que este compuesto **aumenta la supervivencia neuronal un 20%**.
2. In vivo, en el modelo de ratón rd10 (modelo de retinosis pigmentaria de herencia autosómica recesiva). Se ha medido la capacidad de neuroprotección del compuesto tras administrar 2 dosis diferentes, a razón de 2 dosis/día por vía intraperitoneal, desde el día postnatal P16 hasta P30. Se ha demostrado que este compuesto **mejora la respuesta funcional de la retina**, y aumenta tanto la **agudeza visual** (hasta un 35,6%), como la **sensibilidad al contraste** (de un 11% a un 15%).

#### MARKET APPLICATIONS

La presente invención se enmarca en el sector farmacéutico, concretamente, en el **tratamiento preventivo o terapéutico de las**

enfermedades degenerativas de la retina que cursan con destrucción de las estructuras celulares, tales como:

- Retinosis pigmentaria.
- Glaucoma.
- Retinopatía diabética.
- Degeneración macular asociada a la edad.

#### COLLABORATION SOUGHT

Se buscan empresas interesadas en adquirir este compuesto para su **explotación comercial** mediante:

- Acuerdo de licencia de la patente.
- Desarrollo de nuevas aplicaciones.
- Acuerdo en materia de transferencia de tecnología y de conocimiento.

Perfil de empresa buscado:

→ **Empresas farmacéuticas** interesadas en la prevención y/o tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina, entre ellas:

- Retinosis pigmentaria.
- Glaucoma.
- Retinopatía diabética.
- Degeneración macular asociada a la edad.

#### INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

La presente invención se encuentra protegida mediante **solicitud de patente**:

- *Título de la patente: "Uso del 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1H-indol para el tratamiento de las enfermedades degenerativas de la retina".*
- *Número de solicitud: P201830704.*
- *Fecha de solicitud: 13 de julio de 2018.*

#### MARKET APPLICATION (3)

Biología Molecular y Biotecnología  
Farmacéutica, Cosmética y Oftalmológica  
Medicina y Salud

