DULOXETINA PARA EL TRATAMIENTO EFICAZ DE LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA

TECNOLOGÍA PATENTADA

DATOS DE CONTACTO:

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
http://innoua.ua.es

RESUMEN

Investigadores de la Universidad de Alicante, en colaboración con la Fundación Teófilo Hernando, han descrito en un modelo de ratón, que reproduce la retinosis pigmentaria, el nuevo uso del fármaco duloxetina para el tratamiento y la prevención de las enfermedades degenerativas de la retina. Potencialmente, podrían beneficiarse de este tratamiento enfermedades como la retinosis pigmentaria, la distrofia coroidea areolar central, el glaucoma, la retinopatía diabética, la degeneración macular y la retinopatía asociada tanto a la enfermedad de Alzheimer como a la enfermedad de Parkinson.

Se buscan empresas farmacéuticas interesadas en apoyar el desarrollo de más estudios, así como en su explotación comercial.



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oculares que conducen a la degeneración de la retina (como por ejemplo el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética, la retinosis pigmentaria, la distrofia coroidea areolar central, y las retinopatías asociadas a las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, entre otras), normalmente derivan en problemas graves de visión, y en muchos casos en ceguera, lo que tiene un alto impacto desde el punto de vista social, sanitario y económico, provocando una calidad de vida muy deficiente para los pacientes.

Aunque estas enfermedades tienen causas diferentes (defectos genéticos, aumento de la presión intraocular, niveles elevados de glucosa en sangre, estrés o envejecimiento), los mecanismos de respuesta a la lesión a nivel celular y molecular son similares en todas ellas. Todos estos factores inducen, con frecuencia, un conjunto de señales celulares que conducen a cambios morfológicos y funcionales bien establecidos y similares, como la muerte celular controlada y la remodelación de la retina.

La muerte celular en las enfermedades degenerativas específicas de la retina y en otras enfermedades neurodegenerativas (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, entre otras), no difieren significativamente, por lo que las dianas farmacológicas que se investigan son similares en ambos tipos de enfermedades.

Los tratamientos actuales presentan una limitada efectividad y no logran modificar la progresión de estas enfermedades, de ahí la necesidad de proporcionar fármacos más eficaces para tratar la degeneración de la retina que sean capaces de retrasar, evitar e incluso revertir la degeneración de los fotorreceptores, y la consiguiente pérdida visual.

En la presente invención se ha comprobado como la **duloxetina proporciona una protección *in vivo* de la retina** en un modelo experimental de ratón que imita la retinosis pigmentaria en humanos (rd10), siendo capaz de mejorar tanto la **funcionalidad** (i), como la **estructura de la retina** (*véase Figura 2*), y también de **reducir los marcadores inflamatorios** (*véase Figura 3*).

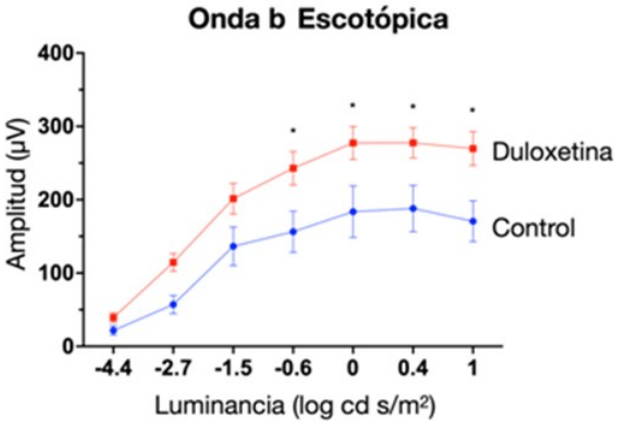


Figura 1: Curvas de estímulo-respuesta de los fotorreceptores (onda b) medido mediante electrorretinogramas (ERG) escotópicos de ratones rd10 tratados con vehículo (control, 5 animales) o con 10 mg/kg de duloxetina (7 animales).

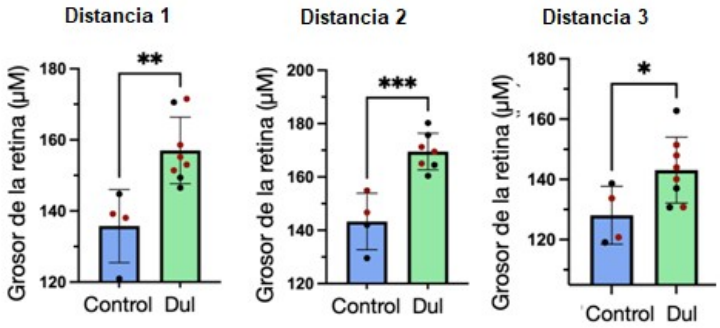


Figura 2: Grosor total de la retina de ratones rd10 tratados con vehículo (Control) y ratones rd10 tratados con duloxetina (Dul) a 10 mg/kg, medido a tres distancias diferentes del nervio óptico (1, 2 y 3) en imágenes tomadas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

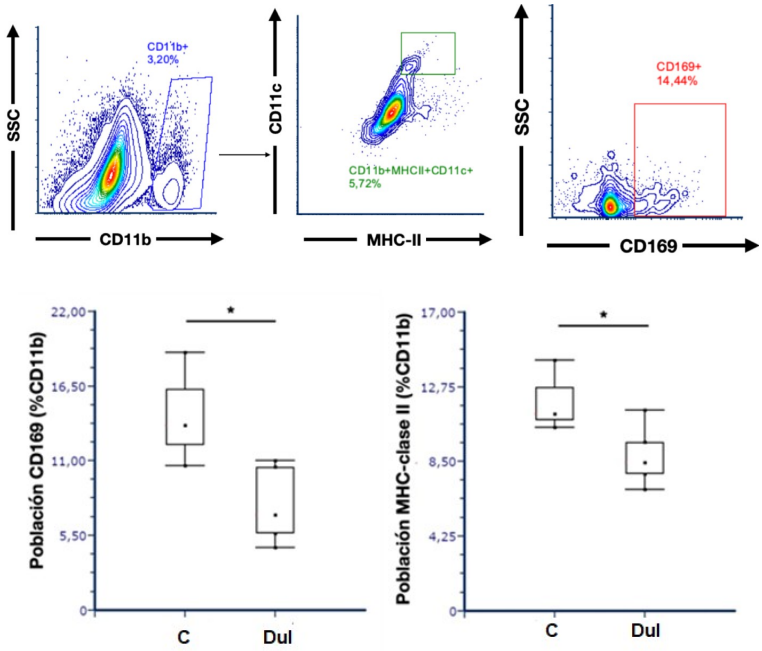


Figura 3: Estudio de citometría de flujo de poblaciones CD11b positivas que expresan las proteínas MHC-clase II y CD169 en la retina de ratones rd10 inyectados con vehículo (control: C) y ratones rd10 tratados con duloxetina (Dul) a 10 mg/kg desde el día P18 al P25.

La duloxetina (*véase Figura 4*) se puede utilizar sola o como parte de una composición farmacéutica. Además, puede comprender algún portador o excipiente que ayude a la absorción, a la estabilización, a la fabricación, a mantener unidos el resto de ingredientes, o para darle consistencia, forma, sabor o cualquier otra característica funcional específica, entre otras.

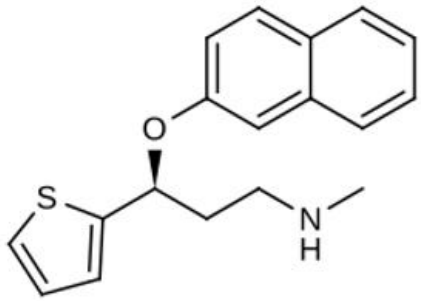


Figura 4: Estructura química de la duloxetina.

Este compuesto o composición farmacéutica puede administrarse por vía ocular, oral, rectal, nasal, tópica, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intracraneal, intravenosa o intraperitoneal, aunque, preferentemente, se administra como una solución en forma de colirio, o como una inyección por vía intraocular, intravítrea, subconjuntival, retrobulbar o cualquier otra. Además, la administración también puede llevarse a cabo en forma de implante ocular que comprenda la composición farmacéutica, y puede estar hecho de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que puede incluir membranas o fibras.

Este desarrollo todavía se encuentra en una fase de investigación biológica fundamental en un modelo animal específico (fase preclínica temprana).

Para avanzar desde este punto hasta lograr que la duloxetina se comercialice o use clínicamente en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades degenerativas de la retina, se deben completar las siguientes **fases y pasos secuenciales**:

A. FASE DE DESARROLLO (TRL 4 - TRL 6):

- **Consolidar TRL 4 (validación en laboratorio / preclínica *in vitro* e *in vivo*):**

  1. **Estudios de dosis-respuesta**: Evaluar si dosis menores a 10 mg/kg mantienen la eficacia, o si dosis mayores optimizan el efecto sin generar toxicidad retiniana o sistémica.

  2. **Ventana terapéutica temporal**: Comprobar qué ocurre si el tratamiento se prolonga más allá de P25, o si se inicia en fases más tempranas o tardías.

  3. **Mecanismo de acción profundo**: Determinar por qué la duloxetina (un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) reduce específicamente marcadores como CD169 y MHC-II en la retina.

- **Alcanzar TRL 5 y TRL 6 (validación y demostración en entorno relevante):**

  4. **Validación en otros modelos animales**: La retinosis pigmentaria es genéticamente muy heterogénea. Es crucial probar la duloxetina en otros modelos (por ejemplo, el ratón rd1 de progresión rápida, o modelos de herencia dominante como el ratón P23H) para demostrar que el efecto neuroprotector no es exclusivo de la mutación del ratón rd10.

  5 . **Estudios de toxicidad y farmacocinética ocular** (GLP): Evaluar la seguridad ocular a largo plazo. Dado que la duloxetina ya está aprobada para uso sistémico (antidepresivo), se conoce su seguridad general, pero se debe validar su seguridad retiniana continua en dosis crónicas.

  6. **Optimización de la vía de administración**: La vía intraperitoneal diaria no es viable en humanos para enfermedades crónicas. Se requiere investigar otras vías de administración más realistas (por ejemplo: gotas oftálmicas con transportadores específicos, inyecciones intravítreas o implantes de liberación prolongada).

B. FASE DE DESPLIEGUE Y MERCADO (TRL 7 - TRL 9):

- **Alcanzar TRL 7 (ensayos clínicos de Fase I y Fase II):**

  - **Fase I** (seguridad): Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del fármaco (o de la nueva formulación ocular) en un grupo pequeño de voluntarios sanos o pacientes con la enfermedad.

  - **Fase II** (eficacia temprana): Probar el fármaco en un grupo más amplio de pacientes con retinosis pigmentaria para monitorizar si frena la pérdida visual mediante pruebas de agudeza, campos visuales u OCT en humanos. Como la duloxetina es un fármaco aprobado ya para humanos, el tiempo y el riesgo regulatorio en esta fase se puede reducir significativamente.

- **Alcanzar TRL 8 y TRL 9 (ensayo clínico Fase III, registro y comercialización):**

  - **Fase III** (confirmación masiva): Realizar un estudio multicéntrico internacional con cientos de pacientes para confirmar de forma estadística e inequívoca que el tratamiento ralentiza la ceguera frente a un placebo.

  - **Aprobación regulatoria**: Presentar el informe científico y clínico ante las agencias correspondientes (como la EMA en Europa o la FDA en EE.UU.) para obtener la autorización de comercialización para esta nueva indicación médica (TRL 8).

- **Lanzamiento al mercado**: Producción industrial y distribución comercial del fármaco para que los oftalmólogos puedan prescribirlo (TRL 9).

Considerando que la duloxetina es ya un fármaco aprobado para el consumo humano, el proceso regulatorio puede ser más corto si se opta por el reposicionamiento de fármacos.

VENTAJAS Y ASPECTOS INNOVADORES

VENTAJAS DE LA TECNOLOGÍA

El uso de la duloxetina como compuesto neuroprotector de la retina presenta las siguientes ventajas:

- **Efectividad** en los resultados obtenidos en el modelo murino (rd10) en el tratamiento y en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas de la retina.
- Mejora de la **respuesta funcional** de la retina.
- Reduce la **pérdida de espesor** de la retina.
- **Evita la inflamación** de las células de la retina.

ASPECTOS INNOVADORES

La duloxetina es un compuesto químico que actúa como antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

El modo de acción de la duloxetina consiste en aumentar la cantidad de serotonina y noradrenalina para mantener el equilibrio mental y detener el movimiento de las señales de dolor en el cerebro. Actualmente, la duloxetina se utiliza en el tratamiento de la depresión, en el trastorno de la ansiedad generalizada, en el dolor asociado a la neuropatía diabética, en la fibromialgia, y también para tratar el dolor óseo o muscular continuo (como el dolor lumbar o la artrosis). En ocasiones, también se utiliza para tratar en las mujeres la incontinencia urinaria por esfuerzo.

Entre los usos propuestos hasta la fecha para la duloxetina, no existe indicación alguna de su potencial en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades neurodegenerativas en general, ni en concreto, de las enfermedades degenerativas oculares. De hecho, incluso se desaconsejaba en algunos tipos de glaucoma.

Por tanto, la presente invención describe el **uso innovador de la duloxetina como un medicamento eficaz para el tratamiento y/o prevención de las siguientes enfermedades degenerativas de la retina**: retinosis pigmentaria, distrofia coroidea areolar central, glaucoma, retinopatía diabética, degeneración macular, retinopatía asociada a la enfermedad de Alzheimer y retinopatía asociada a la enfermedad de Parkinson.

ESTADO ACTUAL

Se ha estudiado el **efecto neuroprotector de la duloxetina sobre la degeneración de la retina en un modelo animal de retinosis pigmentaria autosómica recesiva** (ratón rd10). Se trata de un modelo en el que la degeneración muestra una progresión más lenta que otros modelos (las células fotorreceptoras en el ratón rd10 se pierden en un período de semanas, en lugar de días: la pérdida de fotorreceptores comienza aproximadamente a las dos semanas de edad, con un pico de muerte el día 25 posnatal). Por tanto, el modelo rd10 es el más adecuado para experimentar nuevas terapias para el tratamiento la retinosis pigmentaria.

La duloxetina se administró a una dosis de 10 mg/kg, por vía intraperitoneal, una vez al día, desde el día 18 posnatal (P18; inicio del estado degenerativo de las células de la retina) hasta el día 25 posnatal (P25; estado degenerativo intermedio-avanzado).

Se analizaron las curvas estímulo-respuesta mediante electrorretinografía (ERG) en ratones rd10 tratados con vehículo (control) y con duloxetina a 10 mg/kg, desde el día 18 al día 25 posnatal. Como se detalla en la *Figura 1*, los valores medios de la onda b escotópica fueron más altos en los ratones rd10 tratados con duloxetina. La mayor amplitud de la curva estímulo-respuesta ERG en los ratones rd10 tratados con duloxetina respecto a los tratados con el vehículo indica una **mejora estadísticamente significativa en la respuesta funcional de la retina**.

También se midió el espesor de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) a tres distancias del nervio óptico. Como se detalla en la *Figura 2*, **el grosor de la retina fue significativamente mayor** en los ratones rd10 tratados con duloxetina. Este efecto se observó en las tres distancias.

Finalmente, se analizó la expresión de proteínas relacionadas con la inflamación. El estado inflamatorio en la retina puede evaluarse estudiando la expresión de proteínas asociadas a la inflamación (CD11b, CD11c, CD169 y el complejo mayor de histocompatibilidad -MHC- de clase II) en la superficie celular. Como se detalla en la *Figura 3*, los ratones rd10 tratados con duloxetina mostraron una **menor expresión de los marcadores asociados a la inflamación** CD169 y MHC de clase II.

Por consiguiente, esta invención se encuentra en un estado de madurez tecnológica (*Technology Readiness Level*) correspondiente a **TRL=3 (prueba de concepto experimental)**.

APLICACIONES DE LA OFERTA

En las pruebas *in vivo* llevadas a cabo en el modelo de retinosis pigmentaria (ratón rd10), la duloxetina preservó las respuestas visuales respecto al control cuando se administró a una dosis de 10 mg/kg, una vez al día, por vía intraperitoneal, desde el día postnatal (P)18 hasta P25. En concreto, preservó la amplitud de la onda b escotópica del ERG y el grosor de la retina. También redujo la población de las células que expresaban marcadores proinflamatorios.

Aunque el fármaco sólo se ha probado experimentalmente en ratones (modelo rd10), se puede aplicar potencialmente tanto en seres humanos de cualquier edad, como en animales (vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos, roedores, etc.).

COLABORACIÓN BUSCADA

Se buscan empresas interesadas en adquirir esta tecnología para su explotación comercial mediante **acuerdos de licencia de la patente**. Las empresas interesadas deben disponer de recursos económicos e instalaciones adecuadas para diseñar pruebas piloto a escala real, y para desarrollar las fases que requiere el proyecto.

Perfil y tipo de empresa buscado:

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

- Retinosis pigmentaria.
- Distrofia coroidea areolar central.
- Glaucoma.
- Retinopatía diabética.
- Degeneración macular.
- Retinopatía asociada a la enfermedad de Alzheimer.
- Retinopatía asociada a la enfermedad de Parkinson.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

La presente invención se encuentra protegida mediante solicitud de patente:

- *Título de la patente: "Duloxetina para el tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina".*
- *Número de solicitud: P202631069.*
- *Fecha de solicitud: 24 de julio de 2026.*

SECTORES DE APLICACIÓN (3)

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