

Método de diferenciación de células madre pluriopotententes hacia células de endodermo definitivo

▶ **Inventores:** Francisco Javier Bedoya Bergua, Juan Rigoberto Tejedo Huamán, Sergio Mora Castilla, Francisco Martín Bermudo, Bernat Soria Escoms, Abdelkrim Hmadcha y Gladis Cahuana Macedo.

▶ **Titulares:** Universidad Pablo de Olavide y Fundación Progreso y Salud.

▶ **Descripción**

Se trata de un **método de inducción para la diferenciación de células madre pluripotentes hacia células precursoras de los tejidos derivados del endodermo**, las cuales pueden usarse en la **preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas** para la prevención o el tratamiento de lesiones, enfermedades degenerativas o genéticas de tejidos derivados del endodermo, o en trasplantes destinados a la regeneración de los mismos.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- Estas células pueden usarse en la **preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas** para la **prevención** o el **tratamiento** de lesiones, enfermedades degenerativas o genéticas de tejidos derivados del endodermo (páncreas, tráquea, bronquios, pulmones, hígado, vejiga, aparato digestivo, tiroides, timo, cavidad timpánica, tubo auditivo, amígdalas o paratiroides,) así como en **trasplantes destinados a la regeneración** de los mismos.
- Las células podrían tener las siguientes aplicaciones: Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos; Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado; Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado; Derivados de células autólogas expresadas in Vitro en condiciones específicas de cultivo; y Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- El **método de inducción de la diferenciación es más rápido** y permite la obtención de **células endodérmicas capaces de regenerar cualquier tejido derivado**.
- Las células madre pluripotentes son **preferiblemente adultas de un humano**, aunque **también pueden ser embrionarias humanas** si se obtienen mediante **métodos que no comprometan la viabilidad del embrión**.
- La **administración** de las **composiciones farmacéuticas** a un animal, incluido el hombre, puede ser en una **variedad de formas** (epidural, intraestromal, intraarticular, subcutánea, mediante parches transdérmicos, vía vaginal, etc.)
- El **Kit de diferenciación** de células madre pluripotentes de mamífero **comprende todos los medios adecuados** para llevar a cabo el método de diferenciación de la presente invención.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Laboratorios de biomedicina
- Centros/Unidades de investigación
- Hospitales
- Empresas farmacéuticas que hacen I+D en fármacos



PATENTE

Método para el cultivo y mantenimiento de células troncales pluripotenciales y de células progenitoras de mamífero en estado no diferenciado

- ▶ **Inventores:** Francisco Javier Bedoya Bergua, Bernat Soria Escoms, Juan Rigoberto Tejedo Huan, Abdelkrim Hmadcha y Sergio Mora Castilla.
- ▶ **Titulares:** Universidad Pablo Olavide y Fundación Progreso Salud.
- ▶ **Descripción**

La presente invención describe un nuevo **método para el cultivo y mantenimiento de las células pluripotenciales y de células progenitoras de mamíferos en estado no diferenciado utilizando óxido nítrico.**
- ▶ **Necesidad o problema que resuelve**
 - Este nuevo **método permite cultivar y mantener células troncales pluripotenciales y de células progenitoras de mamífero en estado no diferenciado** mediante la **adición de óxido nítrico al cultivo**. Las células troncales pluripotenciales de mamífero **pueden proceder de tejidos adultos, tejidos fetales, o bien puede tratarse de células troncales embrionarias, incluidas las células troncales embrionarias humanas.**
- ▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**
 - La **adición de óxido nítrico** puede realizarse mediante **donantes exógenos**, adicionándose directamente al medio de cultivo a concentraciones y opcionalmente mezclado con otros compuestos, preferentemente con proteínas componentes de matrices extracelulares como soporte para el crecimiento de las células.
 - Alternativamente, **la adición de óxido nítrico se realiza mediante producción endógena de óxido nítrico**, preferentemente a través de la sobreexpresión de enzimas implicadas en la síntesis de óxido nítrico, preferentemente la óxido nítrico sintasa endotelial.
 - Una forma específica de llevar a cabo dicha producción endógena de óxido nítrico sería mediante **transfección de las células troncales pluripotenciales de mamífero con un plásmido inductor de la sobre-expresión** de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial.
- ▶ **Tipos de empresas interesadas**
 - Centros/Unidades de investigación en campo de las aplicaciones terapéuticas y biotecnológicas de las células troncales pluripotenciales y de las células progenitoras
 - Laboratorios de Biomedicina



Método para la proliferación "in vitro" de células procedentes de tejidos de origen endodérmico

▶ **Inventores:** Francisco Martín Bermudo, Bernat Soria Escoms y Adrián Khoo.

▶ **Titulares:** Universidad Pablo de Olavide y Fundación Progreso y Salud.

▶ **Descripción**

La presente invención se refiere a un **método para la rápida proliferación *in vitro* de células procedentes de tejidos de origen endodérmico**, preferiblemente de **células beta pancreáticas**. También se refiere al **medio de cultivo celular inductor de la proliferación empleado en dicho método**, a las **células y poblaciones celulares obtenibles** mediante el mismo y a los **medicamentos que comprenden estas células o poblaciones celulares para su uso en terapia celular somática de lesiones o enfermedades de tejidos derivados del endodermo**, preferiblemente de **lesiones o enfermedades del páncreas**, más preferiblemente de la ***Diabetes mellitus***.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- La *diabetes mellitus* es un grave problema sanitario tanto por la prevalencia de la enfermedad como por las graves complicaciones crónicas que desarrollan. Un aspecto central en el desarrollo de la diabetes es la reducción en el número de células beta pancreáticas productoras de insulina, y la incapacidad para producir suficiente insulina para mantener la normoglucemia.
- La diabetes suele ser tratada mediante el aporte exógeno de insulina, pero uno de los **tratamientos más prometedores es el trasplante de islotes pancreáticos**, que proporciona un mejor control glucémico y evita la administración diaria de insulina. Sin embargo existen aún **limitaciones en el trasplante de islotes pancreáticos**, y entre las más importantes están **la escasa cantidad de tejido para su trasplante y la inmunosupresión**. La **terapia con células madre** constituyen pues una **alternativa muy prometedora**.
- Así los expertos han inventado este **método que de forma rápida induce la proliferación *in vitro* de células beta pancreáticas productoras de insulinas que proceden de células madre previamente aisladas de islotes pancreáticos, o bien de tejidos de origen endodérmico**.
- Este método **supliría la falta de masa de células beta a trasplantar y evitaría los severos regímenes de inmunosupresión a los que están sometidos los pacientes**.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- La presente invención permite obtener **una mayor masa celular en un menor periodo de tiempo**, en relación a los métodos convencionales.
- **Se evita la pérdida del fenotipo** y de la **funcionalidad biológica** de las células durante su expansión en cultivo.
- En definitiva, el método de proliferación celular "*in vitro*" de la invención permite expandir la masa de células beta pancreáticas, y en general, de células procedentes de tejidos de origen endodérmico, por encima de los protocolos existentes y además conservando su fenotipo, lo cual es de especial relevancia en terapia celular de enfermedades tales como la diabetes, donde el principal problema es la falta de células beta pancreáticas para trasplantar.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Laboratorios de biomedicina
- Unidades de investigación
- Entidades de la sanidad pública
- Empresas farmacéuticas



Sistema y procedimiento para calcular la posición de un párpado respecto al globo ocular

▶ **Inventores:** Agnès Guart i Massó, José María Delgado García, Rodrigo Fernández Mas, Víctor Manuel Magdaleno Madrigal, David Martínez Vargas y Alejandro Valdés Cruz.

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide.

▶ Descripción

La presente invención se refiere a un **procedimiento para calcular la posición de un párpado respecto al globo ocular**, que comprende la obtención de al menos una señal de actividad eléctrica de un músculo del párpado y la posición del párpado a partir de modificaciones en dicha señal.

▶ Necesidad o problema que resuelve

- Se trata de un sistema para **calcular la posición de un párpado respecto al globo ocular**, que comprende medios para obtener al menos una señal de actividad eléctrica de al menos un músculo del párpado; medios para convertir la señal obtenida al dominio digital; para rectificar la señal convertida; medios para aplicar un filtro paso-bajos a la señal rectificada; y para calcular la posición del músculo a partir de la señal a la que se le ha aplicado el filtro.
- La obtención de la señal de la actividad eléctrica se realiza mediante unos medios de adquisición de señal de electromiograma (EMG) en superficie. Es decir, la patente **permite obtener la posición del párpado a partir de señales analógicas registradas en los músculos**.
- Esta invención se enmarca dentro de **la neurofisiología aplicada a sujetos animales, entre los que puede estar el ser humano, y más concretamente en experimentos relacionados con el movimiento del párpado de un ojo y su posición respecto al globo ocular**.

▶ Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas

- Realizando todos los cálculos y modificaciones de la señal en el dominio digital en un mismo dispositivo, se reduce el coste de construcción del sistema, pudiendo integrarlo en un único dispositivo, y se consigue pues una **fácil y rápida obtención y reproducción de los datos resultantes del cálculo de la posición del párpado, sustituyendo así técnicas de cálculo más complejas y agresivas hacia el sujeto experimental**.
- Además, las modificaciones de la señal obtenida se realizan de **manera más rápida y fiable**, mediante la conversión de la señal al dominio digital.
- La obtención de la señal de actividad eléctrica se realiza mediante unos **medios de adquisición de señal de EMG en superficie, una técnica muy poco intrusiva para el sujeto**, lo cual es muy importante dada la delicadeza con la que se debe tratar la zona del párpado.

▶ Tipos de empresas interesadas

- Unidades o Centros que realicen investigación en neurofisiología.



Gen Sox f de *Drosophila* con actividad supresora de tumores y usos del mismo

▶ **Inventores:** Luis Fernando Casares Fernández y Marie-Laure Dichtel Danjoy.

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide.

▶ **Descripción**

La invención pertenece al campo de la **terapia genética** y está dirigida en especial a la **función supresora de tumores del gen Sox F de *Drosophila***, y a la interacción de éste y sus productos con la vía Wnt wingless (wg), de este organismo, que es necesaria para la proliferación de células epiteliales intestinales en mamíferos, cuya activación aberrante provoca neoplasia intestinal.

Y es que de esta forma podrían **identificarse nuevos genes** por cribados genéticos que pueden **revertir la sobre-proliferación de la mutación del gen Sox**, que pueden ser utilizados para **diseñar nuevas estrategias anticancerígenos**, para **usos diagnósticos, terapéuticos e investigación de compuestos**.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

La invención pertenece al campo de la **terapia genética**. Las aplicaciones derivadas de la presente invención pueden ser:

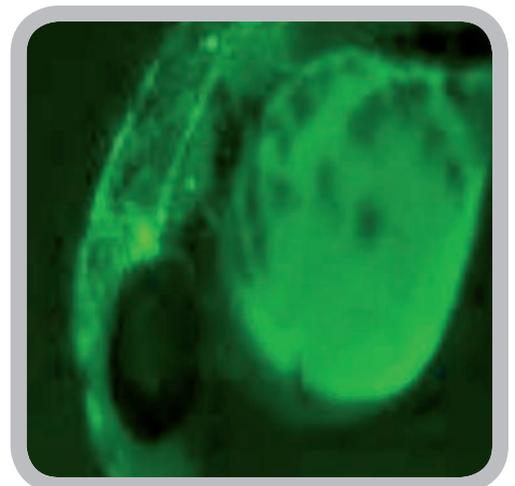
- **Identificación de nuevos genes por cribados genéticos** que pueden revertir la sobre-proliferación de la mutación de Sox F. Los genes así identificados pueden ser utilizadas para diseñar nuevas estrategias anticancerígenos.
- **Probar el efecto de fármacos** sobre células bisagra del ala de la mosca sobre-proliferativas. Las células mutantes Sox F de la región bisagra pueden ser utilizadas en fases preclínicas de ensayos de fármacos anticancerígenos. Este podría ser una rápida y económica vía para realizar una **preselección de fármacos antes de su ensayo en mamíferos**.
- **Cultivo celular de células mutantes Sox F**. La presente invención puede permitir establecer una línea celular específicamente derivada de células bisagra y una línea celular tumoral específica derivada de éstas.
- **Bloquear la proliferación de células cancerígenas por administración de la proteína**. La proteína codificada por el gen, o su ARN mensajero codificante, pueden ser utilizados para bloquear la proliferación celular por transfección de éstos en una línea celular humana mutante. Esto podría dar lugar a un bloqueo efectivo de la proliferación celular.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

Dado que el grado de conservación a nivel molecular y celular es alto entre *Drosophila* y humanos, los genes identificados que pueden interactuar con Sox F serán buenos candidatos para modular la proliferación celular controlada por Wnt, a través de la interacción con los homólogos de Sox F humanos.

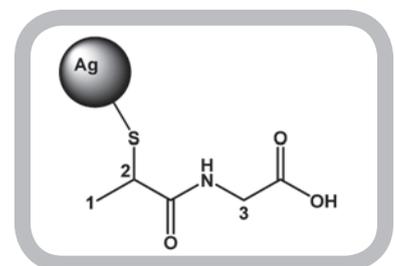
▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Unidades de investigación sobre el cáncer
- Laboratorios de genética
- Empresas farmacéuticas
- Empresas biotecnológicas



Nanopartículas metálicas funcionalizadas con el neuropéptido VIP y procedimiento de preparación

- ▶ **Inventores:** José Antonio Mejías Romero, Ana Paula Zaderenko Partida, Paula Margarita Castillo Hernández, Carlos Alberto Caro Salazar, David Pozo Pérez, Rafael Fernández Montesinos, Mario Delgado Mora, Elena González-Rey y Pedro Pablo García Luna.
- ▶ **Titulares:** Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Fundación Reina Mercedes para la Investigación Sanitaria.
- ▶ **Descripción**
La presente invención consiste en la **funcionalización del neuropéptido intestinal vasoactivo (VIP) en nanopartículas metálicas dejando intacta su capacidad de interacción con sus receptores específicos**, lo que **permite formular estrategias de detección y liberación selectiva de fármacos sobre células tumorales o el tratamiento de enfermedades con un componente autoinmune y/o inflamatorio**.
- ▶ **Necesidad o problema que resuelve**
 - La presente patente tiene su aplicación en los **sectores químico, bioquímico, inmunológico, etc.** pues al dejar disponible el extremo ácido del neuropéptido VIP se obtiene un amplio espectro de funciones biológicas, incluida la inmunomodulación, actuando el neuropéptido VIP de manera predominante como un **potente anti-inflamatorio y un agente inhibidor de la respuesta del Th1 en el sistema inmunitario**.
 - Por lo tanto, los conjugados nanopartícula-VIP emergen como **factores terapéuticos para el tratamiento de enfermedades con componentes inflamatorias y autoinmunes**.
 - Asimismo, además de ejercer el neuropéptido VIP como un importante agente terapéutico sobre células dianas, éste puede también actuar como **modo de liberación de otros fármacos sobre tumores humanos** que sobreexpresan receptores específicos para VIP en sus membranas plasmáticas.
- ▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**
 - Una de las limitaciones para el uso clínico de los neuropéptidos en general, y del VIP en particular, ha sido siempre su corta vida media en circulación, lo que hacía necesaria la administración crónica del mismo, aumentando los costes económicos y dificultando su posología al paciente. Ahora, la funcionalización del neuropéptido VIP en nanopartículas metálicas, además de permitir que éste actúe como agente terapéutico sobre células dianas o como modo de liberación de otros fármacos sobre tumores que sobreexpresan receptores de VIP, **incrementa en determinados casos la vida media de la molécula unida a la misma, ya que dificulta el ataque proteolítico**.
 - Además, el proceso de funcionalización de nanopartículas de VIP se enfrenta al problema de diseñar un método eficaz por el que se pueda funcionalizar de forma que su extremo carboxilo-terminal quede libre, ya que es por este extremo por donde interacciona con sus receptores específicos de membrana. Los estudios hasta la fecha descritos mantienen una orientación de nanopartícula/péptido dejando libre el grupo amino de la proteína para participar en las funciones de reconocimiento. En general, **la funcionalización de un péptido para dejar libre su extremo aminoterminal no presenta dificultades en la actualidad, justo lo opuesto a lo que ocurre cuando se pretende dejar expuesto el extremo carboxilo**.
 - En las nanopartículas objeto de la presente invención una de las configuraciones deja libre el grupo amino, mientras que otra permite dejar el extremo ácido del VIP disponible, el grupo funcional realmente encargado de mantener esa recepción específica e intervenir en las funciones celulares. **Las nanopartículas así funcionalizadas son estables, no tóxicas, solubles en agua, y compatibles con los sistemas biológicos**. También permiten pues el estudio y adscripción de efectos dependientes (carboxilo libre) e independientes de receptor (amino libre).
- ▶ **Tipos de empresas interesadas**
 - Unidades de investigación sobre el cáncer
 - Hospitales
 - Empresas farmacéuticas que hacen I+D en fármacos con actividad antitumoral



Utilización de nanopartículas de metales nobles como inmunomoduladores y composición inmunomoduladora

▶ **Inventores:** José Antonio Mejías Romero, Ana Paula Zaderenko Partida, Paula Margarita Castillo Hernández, David Pozo Pérez, Rafael Fernández-Montesinos, Pedro Pablo García-Luna y José Luís Pereira Cunill.

▶ **Titulares:** Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla y Fundación Progreso y Salud.

▶ **Descripción**

La presente invención se refiere a la **utilización de los efectos inmunomoduladores de nanopartículas metálicas funcionalizadas con tiopropina**, así como a una **composición inmunomoduladora para el tratamiento de patologías mediadas por receptores Toll**, que constituyen el principal sistema de detección de lo que se conoce como inmunidad innata, resultando fundamentales para reconocer lo propio de lo ajeno en el organismo humano.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- La composición inmunomoduladora actúa sobre los receptores TLR2, TLR2/6, TLR3 y TLR9 y se emplea para el **tratamiento de patologías inflamatorias** producidas por:
 - infecciones bacterianas, particularmente la meningitis.
 - una sobreproducción de partículas víricas.
- La composición inmunomoduladora puede utilizarse ex vivo en **terapias celulares de carácter inmune** donde se produce una transferencia de células.
- Asimismo puede emplearse como **coadyuvante en protocolos de vacunación**.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

La modulación de las respuestas inducidas por la activación de los receptores Toll, que es el sistema principal de detección de patógenos, constituye una **diana terapéutica en enfermedades infecciosas, sepsis, enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias**, así como en el **desarrollo de vacunas**.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Empresas del sector químico, bioquímico, inmunológico
- Empresas farmacéuticas
- Empresas de ensayos clínicos
- Laboratorios de investigación
- Laboratorios de biomedicina

