



# ESPAÑA INICIA SU CARRERA CON EL **PROYECTO OLIGOFASTX** PARA SER REFERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS CON TERAPIAS ARN

*El proyecto pretende impulsar el avance en el desarrollo de terapias basadas en oligonucleótidos. OLIGOFASTX es un consorcio multidisciplinar liderado por Sylentis (Grupo Pharma Mar) y con la participación de otras seis empresas españolas: Nanovex Biotechnologies (Grupo Industrial Química del Nalón), Aptus Biotech, AptaTargets, Arthex Biotech, Nostrum Biodiscovery y 53Biologics.*



**Tamara Martínez**, PhD Gerente de I+D en Sylentis y coordinadora técnica del proyecto

**OLIGOFASTX ES UN CONSORCIO MULTIDISCIPLINAR** liderado por Sylentis (Grupo Pharma Mar) y con la participación de otras seis empresas españolas: Nanovex Biotechnologies (Grupo Industrial Química del Nalón), Aptus Biotech, AptaTargets, Arthex Biotech, Nostrum Biodiscovery y 53Biologics. Tiene el fin de aunar recursos y esfuerzos para crear una plataforma integral que facilite y contribuya al desarrollo acelerado de terapias basadas en oligonucleótidos en España. Las siete entidades que lo conforman están especializadas en las distintas actividades necesarias para completar el ciclo de desarrollo de fármacos basados en oligonucleótidos, creando el tejido industrial necesario para el afloramiento de nuevas terapias basadas en ARN.

El proyecto aprobado por CDTI en su última convocatoria del Programa Misiones Ciencia e Innovación, pretende impulsar el avance y la capacitación tecnológica de la industria biofarmacéutica española para fomentar actuaciones de I+D en el ámbito de las terapias avanzadas, las vacunas y terapias dirigidas. Se trata de un proyecto ambicioso con un presupuesto de 7,4 millones de euros y financiado con 5,4 millones de euros por el CDTI dentro del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia – Fondos Next Generation EU.

Los fármacos basados en oligonucleótidos (pequeñas secuencias de ácido nucleico) de ARN constituyen una categoría de medicamentos en rápida expansión que cambiará el estándar de atención para muchas enfermedades y actualizará de forma inminente la medicina personalizada en los próximos años. Estos oligonucleótidos pueden unirse a moléculas específicas de ARN bloqueando la capacidad de la célula de utilizar el ARN para fabricar una proteína. Estas permiten por tanto regular específicamente aquellas proteínas disfuncionales en una determinada enfermedad. Las terapias basadas en oligonucleótidos están demostrando su viabilidad comercial debido a varios factores:

un rápido diseño que

permite la producción casi ilimitada de moléculas en tiempo récord, tiempos de desarrollo extremadamente rápidos en las fases iniciales (pasando de desarrollos de 12-21 años en las moléculas tradicionales a 7-9 años para las terapias basadas en oligonucleótidos), procesos químicos de fabricación comunes y rápidos; y por último, la versatilidad de sus mecanismos de acción, que permiten actuar sobre cualquier gen o sus productos, y no sólo sobre las proteínas de la superficie celular o circulantes, como hacen las terapias tradicionales.



*'El proyecto pretende impulsar el avance tecnológico de la industria biofarmacéutica española'*



**Figura 1.** Fármacos basados en oligonucleótidos aprobados por las agencias reguladoras.

Las terapias basadas en oligonucleótidos pueden reducir de forma específica la producción de una proteína asociada a una enfermedad y dirigirse a un

amplio rango de vías y dianas terapéuticas ‘indrogables’ hasta ahora no susceptibles de tratamiento. Esto ha contribuido a su rápida aceptación e integración

## Sylentis

Empresa biofarmacéutica fundada en 2006 en el grupo Pharma Mar con la misión de constituir un negocio sólido y sostenible especializado en el desarrollo de medicamentos basados en la tecnología del ARN de interferencia.

“El proyecto OLIGOFSTX representa para Sylentis una oportunidad única para avanzar en el desarrollo de tratamientos basados en ARN de interferencia para enfermedades raras de la retina que hasta el momento carecen de soluciones terapéuticas. Además, permitirá aumentar el conocimiento de las terapias basadas en oligonucleótidos, abordando retos únicos en el diseño, fabricación y liberación de este tipo fármacos. Avances que sin duda supondrán un cambio paradigma en el tratamiento tanto de las enfermedades raras como de alta incidencia”.

**Ana Isabel Jiménez**

Directora de Operaciones y de I+D

## Aptus Biotech

Empresa biotecnológica fundada en 2010. Líder en el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas basadas en aptámeros, ponemos nuestra experiencia a disposición de nuestros clientes para la selección y utilización de aptámeros en sus aplicaciones. Nuestra I+D+i propia está centrada en la investigación de nuevas terapias y sistemas diagnóstico basados en aptámeros.

“OLIGOFSTX nos ofrece la oportunidad de avanzar en el desarrollo de terapias alternativas para el tratamiento de enfermedades raras como es el cáncer anaplásico de tiroides. La aplicación de la tecnología de aptámeros permitirá posicionar a Aptus Biotech como referencia en el mercado para este tipo de innovadoras soluciones basadas en el uso de ácidos nucleicos como herramientas terapéuticas de acción directa, así como su uso en el direccionamiento de fármacos”.

**Miguel Moreno** – CSO de Aptus Biotech

## Nanovex Biotechnologies

Expertos en nanosistemas de liberación dirigida para aplicaciones farmacéuticas o dermocosméticas, capaces de proteger, transportar y entregar específicamente los principios activos a una diana terapéutica precisa, aumentando así la eficacia del tratamiento y reduciendo simultáneamente sus efectos secundarios.



"Con la participación en el proyecto OLIGOFASTX Nanovex podrá posicionarse como una compañía altamente especializada en el desarrollo de nanosistemas de liberación de oligonucleótidos de diversa naturaleza con aplicaciones farmacéuticas o dermocosméticas"

**Rebeca Alonso** - Directora científica

en los sistemas industriales y farmacéuticos. Se trata de tecnologías terapéuticas, versátiles, disruptivas y transversales.

### EL PAPEL DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

Esta rápida expansión (Figura 1) se observa claramente en la alta tasa de éxito de aprobación para este tipo de fármacos por las agencias reguladoras. En los últimos años, tanto la FDA como la EMA han aprobado terapias basadas en oligonucleótidos para enfermedades metabólicas y degenerativas ultra-raras que abordan importantes

## AptaTargets

Compañía biofarmacéutica de fase clínica especializada en el desarrollo de terapias innovadoras basadas en tecnología de aptámeros. Su principal candidato terapéutico es ApTOLL, una molécula con efecto inmunomodulador y antiinflamatorio que se está desarrollando en fases clínicas para el tratamiento del ictus isquémico agudo (Fase IIa) y el COVID-19 (Fase Ib), y en estudios preclínicos de hemorragia intracerebral, infarto de miocardio y esclerosis múltiple.



"OLIGOFASTX permitirá ampliar el pipeline de aptaTargets con el desarrollo de una nueva molécula aptamérica dirigida al tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad rara que afecta al sistema nervioso periférico y que representa una necesidad médica no cubierta"

**Macarena Hernández** - Chief Scientific Officer

necesidades médicas no satisfechas que justifican un alto valor terapéutico (coste anual de la terapia entre 400 y 800 mil dólares). Tanto es así, que en los últimos 5 años, se han aprobado del orden de 1-2 fármacos al año, suponiendo un 4% de los fármacos aprobados por la FDA en 2020, y se está equiparando incluso a los datos de la inmunoterapia en el caso particular de las enfermedades raras<sup>[10]</sup>.

Gracias a la apuesta que están realizando las agencias reguladoras tanto europea como norteamericana por las terapias basadas en oligonucleótidos de ARN para el tratamiento de las enfermedades raras, se ha abierto un camino sin marcha atrás, pues su aprobación ha sublimado de forma definitiva la viabilidad de este tipo de moléculas como agentes terapéuticos y es tan solo el principio de un exitoso camino para otro tipo de patologías de alta incidencia. Todos los indicadores apuntan a que se va a producir un crecimiento significativo en la salida al mercado de terapias basadas en ARN en la próxima década.

Tanto las inversiones millonarias por parte de las grandes empresas farmacéuticas en terapias basadas en oligonucleótidos de ARN [acuerdo Lilly-Avidity (20 millones de dólares de upfront y 15 millones de inversión); acuerdo Biogen-Ionis por el desarrollo de terapias ASO (oligonucleótidos antisentido) para enfermedades neurodegenerativas (1.000 millones de dólares), Novartis-TMC por el siRNA (ARN de interferencia) Inclisiran (9.700 millones de dólares)], como el gran incremento de mercado de oligonucleótidos muestra el gran futuro y progresión que tendrán las terapias basadas en ARN.

Este éxito va a venir catalizado de forma definitiva por la resolución de ciertas barreras tecnológicas: la mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes de las patologías, la conquista de nuevos nichos terapéuticos gracias al desarrollo de nuevos sistemas de liberación dirigidos a tejidos específicos para terapias basadas en oligonucleótidos y finalmente al desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de oligonucleótidos que den respuesta a la enorme demanda de producción que se prevé en los próximos años.

Se espera que el mercado de las terapias basadas en oligonucleótidos obtenga un crecimiento del mercado en el período de previsión de 2020 a 2027, con una tasa de crecimiento anual del 13,35 % en el período de previsión mencionado<sup>[11]</sup> y derivado del mismo, el mercado de síntesis de oligonucleótidos tendrá a su vez una tasa de crecimiento anual del 17,6 % de 2021 a 2030 (Informe junio 2021 - Quince Market Insights y Markets & Markets) e

## 53Biologics

53Biologics es una CDMO con una amplia experiencia en la sobreexpresión de biológicos que provee servicios de generación, mejora y caracterización de bancos celulares, desarrollos analíticos, optimización y escalado de procesos de producción y purificación, así como la producción regular de lotes de estos productos para el sector farmacéutico y diagnóstico.



“Según nuestro plan estratégico 53Biologics aspira a convertirse en un proveedor de referencia a lo largo de toda la cadena de valor de terapias basadas en ARNs. Los sistemas de producción basados en métodos biocatalíticos que planteamos desarrollar en el proyecto OLIGOFASTX ofrecerán importantes beneficios en términos de selectividad, sostenibilidad y reducción de costes”.

**Francisco Manuel Reyes** – Business Development Manager

ingresos estimados de 3,9 miles de millones de dólares (USD) en 2025<sup>[iv]</sup>. Todo apunta a un crecimiento vertiginoso tanto de las terapias de ARN basadas en oligonucleótidos como de la síntesis de oligonucleótidos. Sin duda, estamos asistiendo a la entrada en la década del ARN y, España tiene que ser parte motora de este cambio, que sin duda contribuirá a la recuperación económica del país tras la pandemia.

España cuenta con las empresas y el conocimiento desarrollado durante años para contribuir a este importante desarrollo tecnológico. Gracias al apoyo del CDTI, van a compartir objetivos empresas que actualmente desarrollan terapias basadas en ARN en España y que disponen de una amplia cartera de tecnologías y experiencias necesarias para afrontar todos los retos derivados de los desarrollos de terapias de ARN. OLIGOFASTX, presenta las capacidades para liderar y

promover el despegue definitivo de estas terapias en España y Europa.

OLIGOFASTX se beneficia de diversas compañías expertas en el desarrollo de terapias basadas en ARN que se encargarán del diseño y desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades raras como la Retinosis Pigmentaria, la Amaurosis Congénita de Leber, el síndrome de Alström, la Distrofia miotónica tipo I, la distrofia de Fuchs, el Síndrome de Guillain Barré y el Cáncer anaplásico de tiroides.

## Arthex Biotech

Arthex Biotech es una spin-off de la Universidad de Valencia dedicada al desarrollo de oligonucleótidos antisentido contra microRNAs (antimiRs) para el tratamiento de enfermedades musculares.

“La participación en el proyecto OLIGOFASTX supone una gran oportunidad para crear sinergias y avanzar en el desarrollo de nuestros antimiRs como tratamiento para nuevas enfermedades raras, como la caquexia y la distrofia de Fuchs, ampliando nuestras líneas de negocio”.

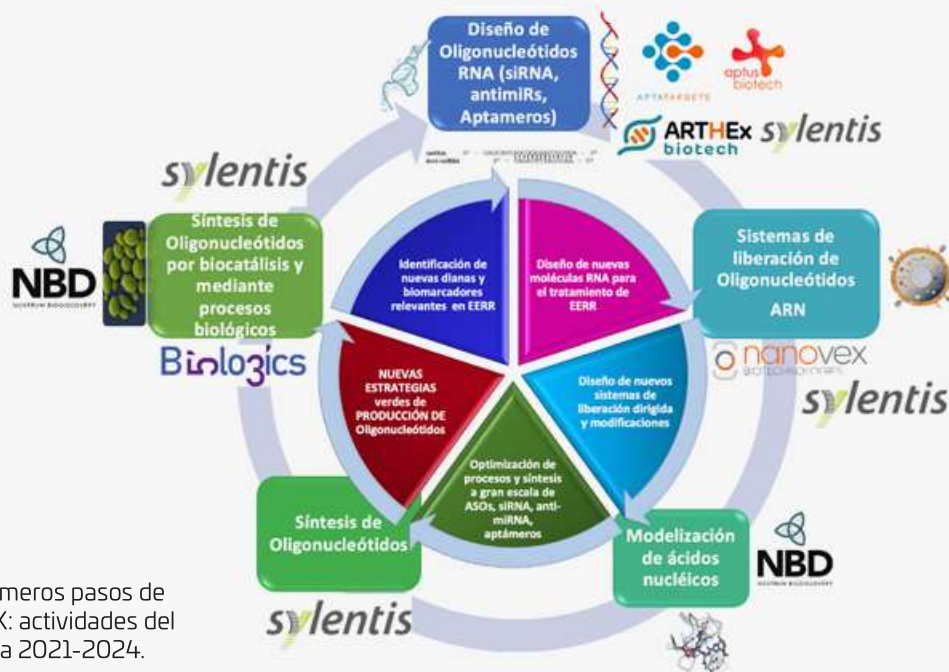
**Beatriz Llamusí** – CEO y cofundadora

## NBD | Nostrum Biodiscovery

NBD es una spin-off conjunta del Barcelona Supercomputing Center (BSC) y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IRB). NBD utiliza sus propias y novedosas tecnologías de modelado molecular e inteligencia artificial combinados con recursos de supercomputación para aumentar la tasa de éxito y la rentabilidad del diseño molecular racional de nuevos fármacos, oligonucleótidos o la mejora de enzimas.

“Actualmente, el diseño de oligonucleótidos con fines terapéuticos carece de herramientas computacionales potentes y automatizadas que permitan mejorar la estabilidad y actividad. Los desarrollos que se llevarán a cabo en el proyecto permitirán una reducción de costes significativa. Además, nuestro trabajo en la maquinaria enzimática para la síntesis de estos oligonucleótidos, será clave para su producción a gran escala, haciendo posible la viabilidad del proyecto a nivel comercial”.

**Ezequiel Mas** – CEO



**Figura 2.** Primeros pasos de OLIGOFASTX: actividades del proyecto para 2021-2024.

Además, el consorcio va a crear por iniciativa propia un Hub Digital en el que las empresas españolas podrán promocionar sus productos y servicios y centralizar el proceso de compra.

Aunque el desarrollo de este proyecto de duración hasta 2024, esté orientado a la búsqueda de respuestas para enfermedades raras (EERRs) como una respuesta inmediata a esta prioridad de salud pública mundial, Pero OLIGOFASTX va más allá. El proyecto supone el primer paso para el fin último de desarrollar una plataforma, integral, transversal y sostenible de nuevas terapias basadas en oligonucleótidos ARN (ASOs, siRNAs y aptámeros), que impulse y facilite la llegada a mercado de nuevas terapias innovadoras para el tratamiento de enfermedades en España. La misión es, por tanto, situar a España a la cabeza de la innovación y proporcionar recursos tecnológicos e industriales que contribuirán al crecimiento económico del país.

OLIGOFASTX es el futuro y constituirá una solución integral que contribuirá a la aceleración definitiva de las terapias basadas en ARN para cualquier indicación terapéutica a nivel mundial, situando a España como país tractor y referente de este tipo de terapias.

El proyecto se dividirá en 5 paquetes de trabajo (Figura 2) en los que se completará todo el ciclo de

procesos necesarios para el desarrollo de terapias basadas en oligonucleótidos para EERRs. En él se desarrollarán estrategias para la identificación de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores, se diseñarán nuevos candidatos terapéuticos, nuevos sistemas de liberación dirigidos que permitan llegar a los tejidos diana de forma más eficiente, se desarrollarán nuevas estrategias innovadoras de síntesis de oligonucleótidos más sostenibles.

OLIGOFASTX se postula como un nicho industrial altamente innovador que permitirá dar respuesta sanitaria no solo a enfermedades raras sin alternativa terapéutica clara, sino a patologías de gran incidencia. Así mismo, se establecerá como una plataforma de referencia nacional e internacional en el desarrollo y producción de fármacos basados en oligonucleótidos y RNA ☺

- [i] "Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead". Erik Tambuyzer et al. Review Article Published: 13 December 2019.
- [ii] "The FDA approved 50 novel drugs in 2021, including the first KRAS inhibitor for cancer and the first anti-amyloid antibody for Alzheimer's disease.". Asher Mullard. FDA drugs approval NEWS 04 January 2022 Update 19 January 2022.
- [iii] "Oligonucleotide Therapeutics Market. Global Industrial Trends". Data Bridge Market Research 2020
- [iv] "Oligonucleotide Synthesis Global Forecast to 2026". Markets and Markets Report