

ID: 441

LOS MODELOS PRECLÍNICOS RESPALDAN EL POTENCIAL SINÉRGICO DE SERALUTINIB Y SOTATERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

Rafael Conde¹, Ravikumar Sitapara², Eduardo García³, Robin Osterhout², Zhaoqing Ding², Lawrence S. Zisman², Thao Duong-Verlé², Robert F. Roscigno², Richard Aranda², Marc Humbert^{3,4}, Ly Tu^{3,4}, Christophe Guignabert^{3,4}, Jean-Marie Bruey²

¹Fundación Neurológica Colombiana, Fundación Cardiorritm, Bogotá, Colombia; ²Gossamer Bio, Inc., San Diego, CA, USA; ³Université Paris-Saclay, Hypertension Pulmonaire: Physiopathology and Innovation Thérapeutique, HPPTI, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁴INSERM UMR_S 999, HPPTI, Le Kremlin-Bicêtre, France



ANTECEDENTES

- La HAP es una enfermedad progresiva caracterizada por la remodelación patológica de la vasculatura pulmonar, impulsada por la proliferación, la fibrosis íntima y la inflamación
- El seralutinib y el sotatercept actúan sobre diferentes vías asociadas con la remodelación vascular
- La comunicación cruzada entre la señalización de la superfamilia del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y del factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) sugiere que estas terapias pueden tener mecanismos de acción complementarios de remodelación inversa
- Para probar esta hipótesis, este estudio examina la combinación de seralutinib y ACTRIIA-Fc (análogo de sotatercept) en modelos preclínicos

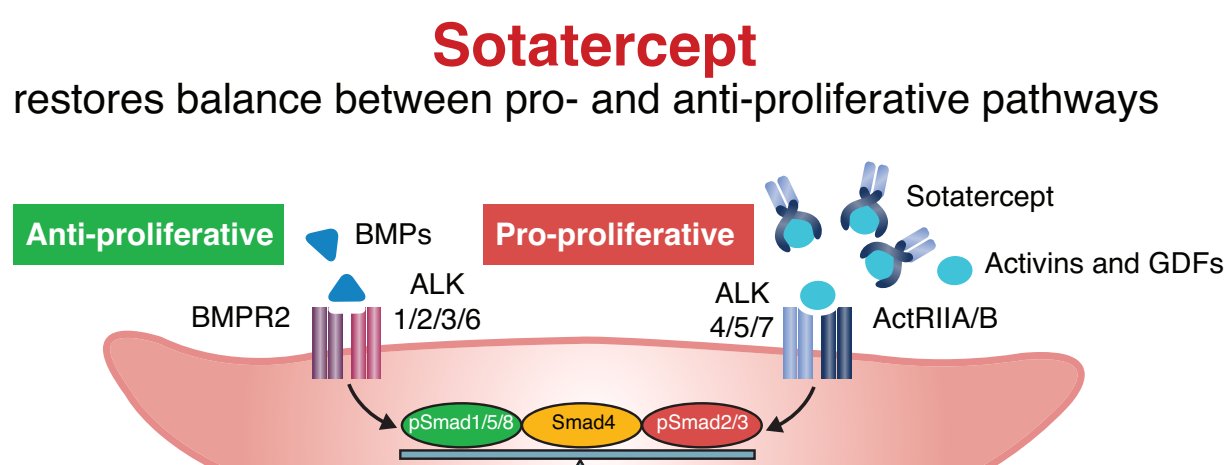
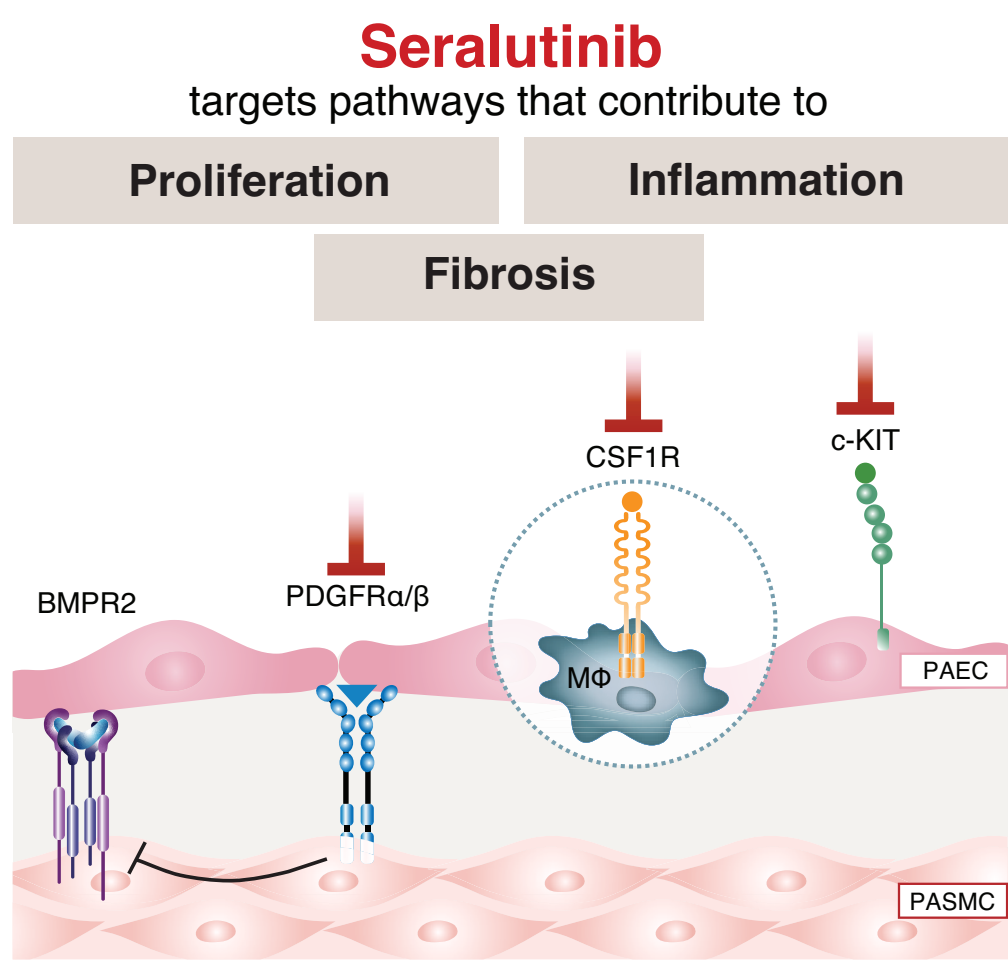
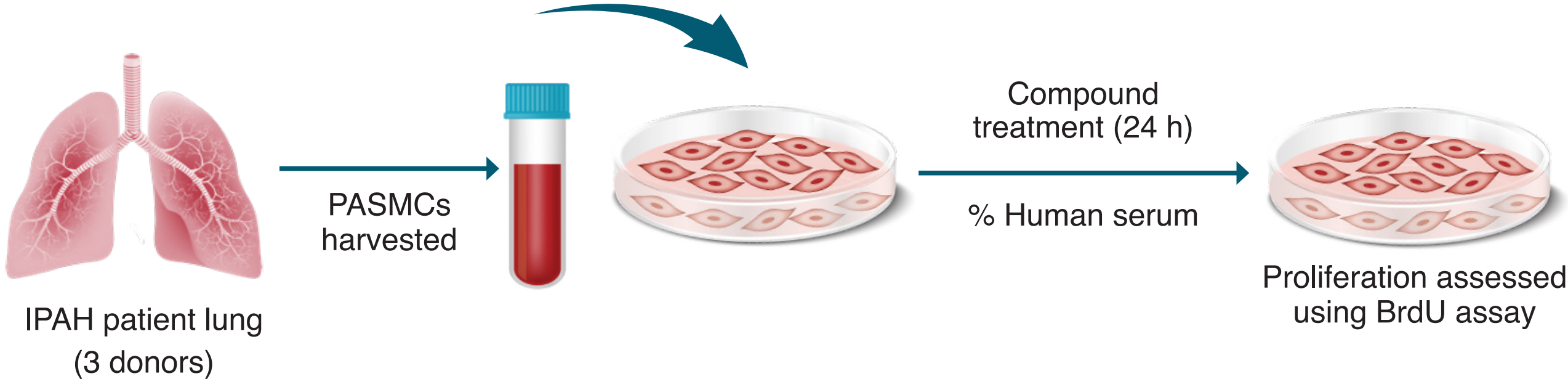


Ilustración de Sotatercept adaptada de: Humbert M, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-1215.

ActRII, receptor de activina tipo II; ALK, cinasa similar al receptor de activina; BMP, proteína morfogenética ósea; BMPR, receptor de proteína morfogenética ósea; c-KIT, kit de receptor de factor de crecimiento de mastocitos/células madre; CSF1R, receptor del factor estimulante de colonias 1; GDF, factor de diferenciación del crecimiento; Mφ, macrófago; PAEC, célula endotelial de la arteria pulmonar; PSMC, célula del músculo liso de la arteria pulmonar; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

MÉTODOS

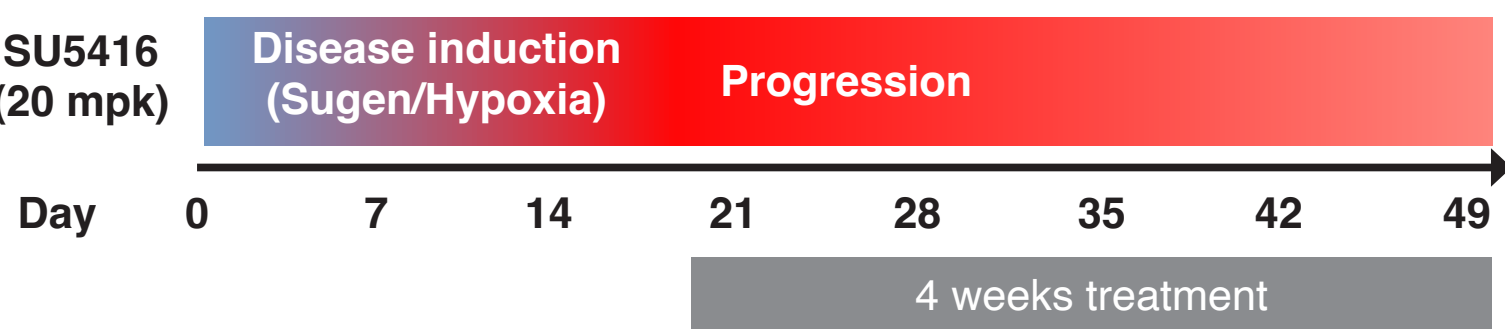
Ensayo de proliferación *in vitro* en células del músculo liso de la arteria pulmonar (PSMC) derivadas de pacientes con HAP idiopática (HAPI):



Ensayo de fibrogénesis *in vitro* en fibroblastos pulmonares humanos y fibroblastos cardíacos humanos:



Modelo de rata de HAP con hipoxia de azúcar (SuHx) *in vivo*:

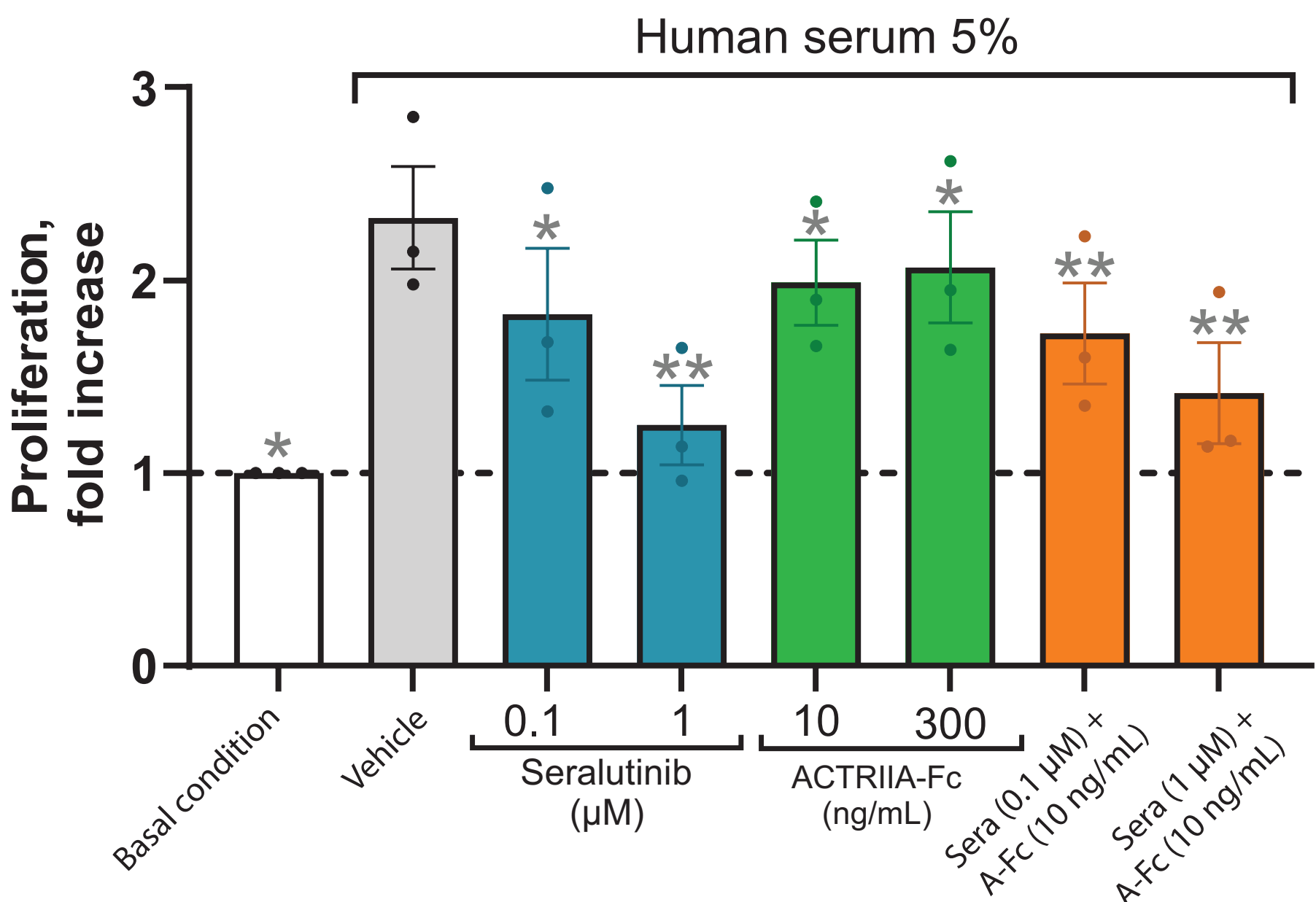


Group	N	Dose, frequency, and route	Readouts
Healthy control	5		
SuHx Vehicle control (Inhalation, sc IgG)	7	• Seralutinib: 15 mg/kg; BID passive inhalation	Hemodynamics
SuHx Seralutinib (Inhalation)	7	• ACTRIIA-Fc: 5 mg/kg; 2x per week sc injection	Echocardiography
SuHx ACTRIIA-Fc (sc)	7		RV hypertrophy
SuHx Seralutinib + ACTRIIA-Fc	7	Dry-powder formulation delivered by nose-only passive inhalation	Histomorphometry

BID, dos veces al día; BrdU, bromodesoxiuridina; ELISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; IgG, inmunoglobulina G; IPA, HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática; PSMC, célula del músculo liso de la arteria pulmonar; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RV, ventrículo derecho; sc, subcutáneo; SuHx, hipoxia de azúcar.

RESULTADOS

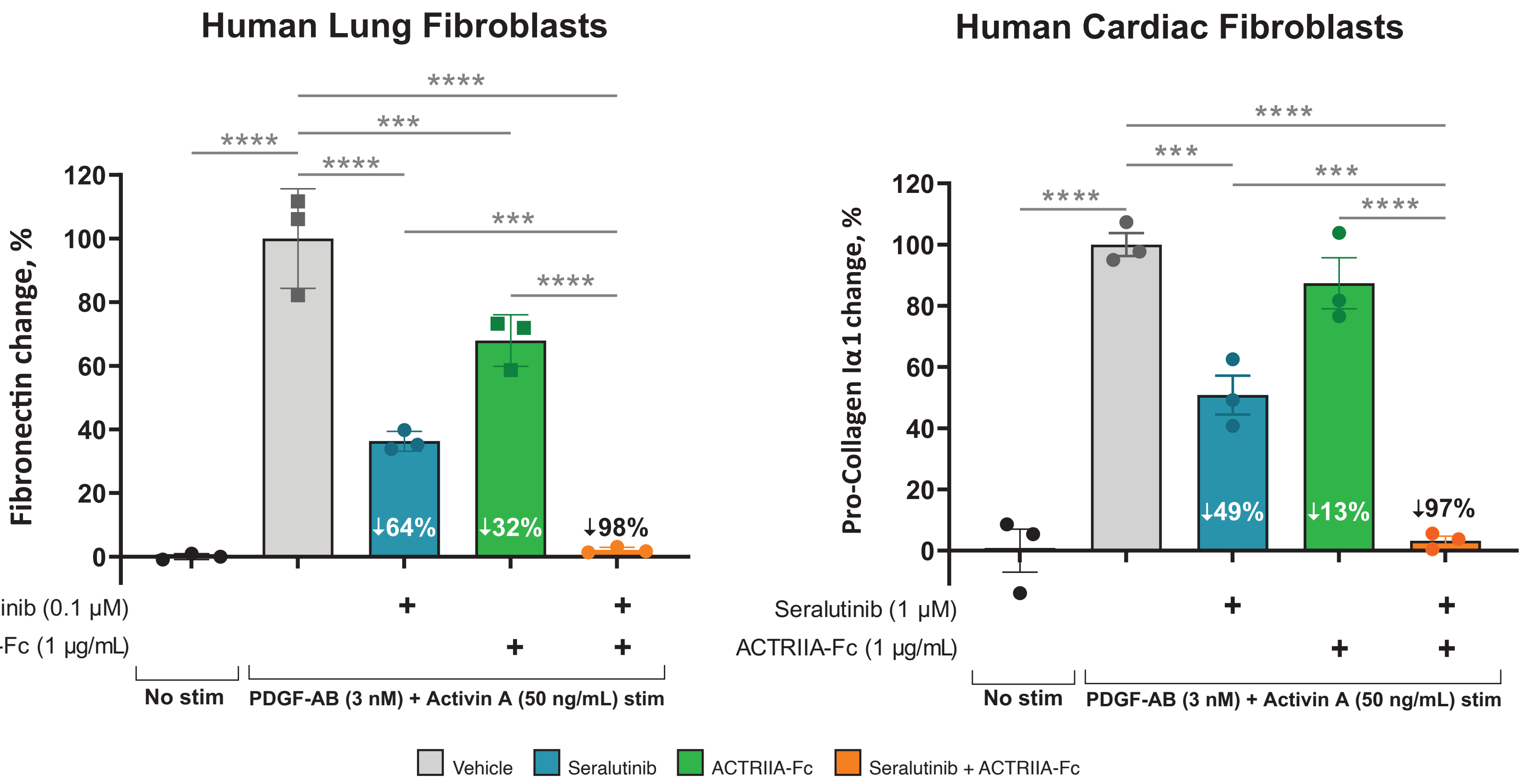
Seralutinib es más potente que ACTRIIA-Fc para inhibir la proliferación de PSMC derivadas de pacientes con HAPI



- Seralutinib muestra un efecto dependiente de la dosis sobre la proliferación inducida por suero
- ACTRIIA-Fc tiene un modesto efecto antiproliferativo sobre la proliferación inducida por suero

Los datos se representan como cambios en la proliferación desde la condición basal. Los gráficos de barras representan la media ± SEM (n = 3). ANOVA unidireccional seguido de prueba LSD de Fisher. * p < 0.05 y ** p < 0.01 frente al control del vehículo. A-Fc, ACTRIIA-Fc; ANOVA, análisis de varianza; LSD, diferencia mínima significativa; SEM, error estándar de la media; sera, seralutinib.

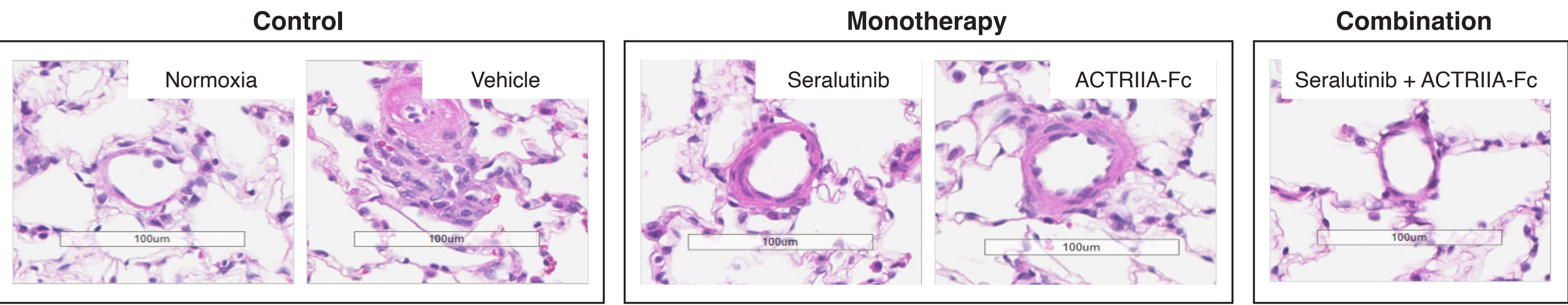
El tratamiento combinado condujo a una reducción sinérgica de los marcadores profibróticos en un ensayo de fibrogénesis *in vitro*



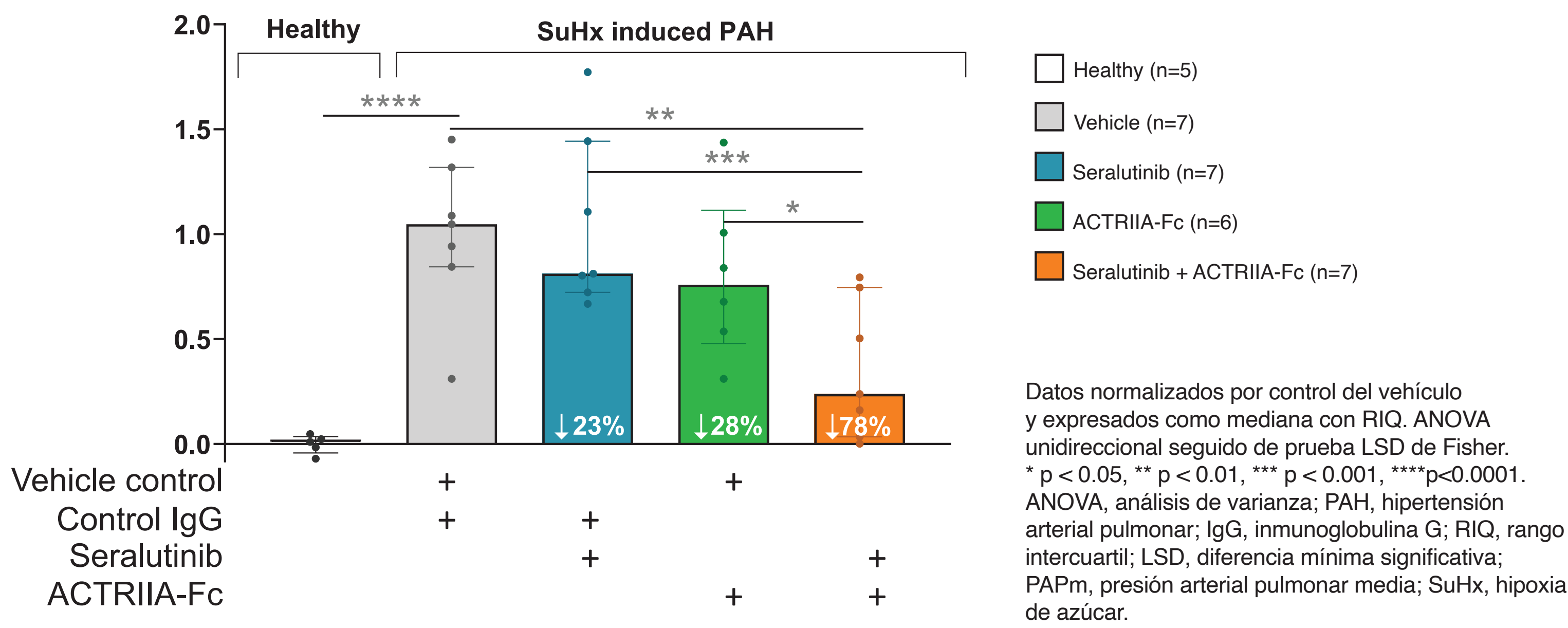
Los datos se representan como cambio porcentual en procolágeno Iα1 o fibronectina, donde el control no estimulado = 0 % y el control de estimulación del vehículo = 100 %. Los gráficos de barras representan la media ± SEM (n = 3). ANOVA unidireccional seguido de prueba LSD de Fisher. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001. ANOVA, análisis de varianza; LSD, diferencia mínima significativa; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; SEM, error estándar de la media; stim, estimulación.

La combinación de seralutinib y ACTRIIA-Fc muestra un efecto sinérgico en la mejora de la hemodinámica pulmonar y la función del ventrículo derecho (VD) (modelo SuHx PAH *in vivo*)

La combinación muestra una remodelación inversa vascular pulmonar más significativa (imágenes representativas):



La combinación muestra una mejora sinérgica en la PAPm:



El gráfico de comparación de múltiples parámetros resalta la eficacia sinérgica de la terapia combinada:

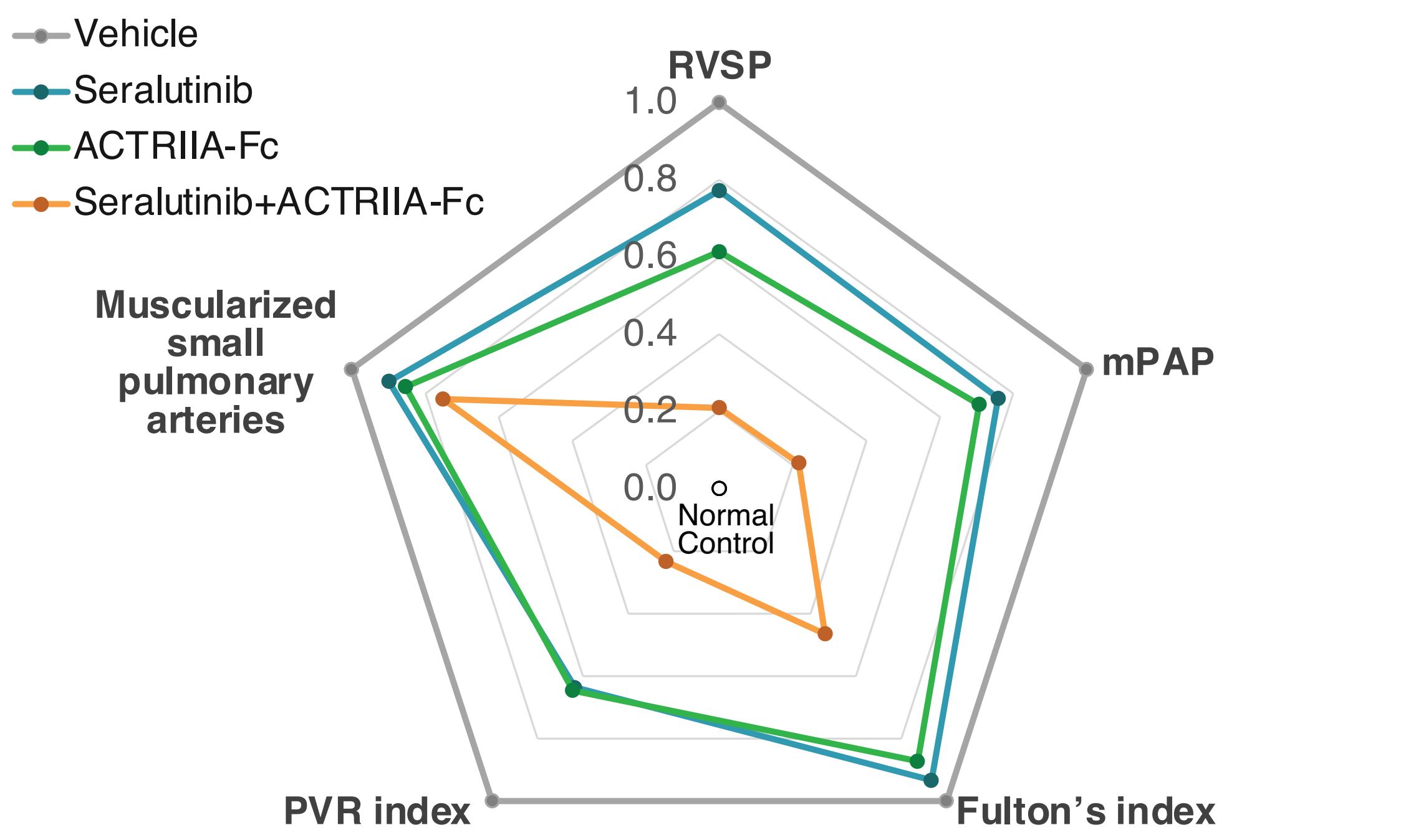


Gráfico de radar que representa el cambio en PSVD, PAPm, hipertrofia del ventrículo derecho (índice de Fulton), índice PVR y arterias pulmonares pequeñas muscularizadas para cada grupo de tratamiento. Los datos representados se calculan normalizando la mediana de cada tratamiento con vehículo y controles normales. Valor del parámetro = (Valor – valor de la normalidad) / (valor del vehículo – valor de la normalidad). mPAP, PAPm, presión arterial pulmonar media; PVR, RVP, resistencia vascular pulmonar; RVSP, PSVD, presión sistólica del ventrículo derecho.

CONCLUSIONES

- La combinación de seralutinib y el análogo de sotatercept redujo significativamente la muscularización de los vasos pulmonares pequeños y mejoró sinérgicamente la hemodinámica pulmonar y la hipertrofia del ventrículo derecho
- La combinación condujo a una reducción sinérgica de los marcadores profibróticos *in vitro*
- Los resultados destacan los mecanismos de acción complementarios de remodelación inversa de seralutinib y sotatercept, que respaldan el potencial clínico de la terapia combinada
- La extensión abierta de fase 2 (NCT04816604) y los estudios de fase 3 PROSERA (NCT05934526) permiten el uso especificado por protocolo de sotatercept con seralutinib

