

ID: 443

EFEECTO SOSTENIDO DEL SERALUTINIB SOBRE LOS BIOMARCADORES CIRCULANTES EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN ABIERTA DE FASE 2 TORREY

Tomás Pulido¹, Hossein-Ardeschir Ghofrani², Robin Osterhout³, Anna R. Hemnes⁴, Olivier Sitbon⁵, Raymond L. Benza⁶, Richard N. Channick⁷, Kelly M. Chin⁸, Robert P. Frantz⁹, Luke S. Howard¹⁰, Vallerie V. McLaughlin¹¹, Jean-Luc Vachiéry¹², Robert F. Roscigno³, Lawrence S. Zisman³, Richard Aranda³, Jean-Marie Bruey³, Roham T. Zamanian¹³

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Investigación Clínica, Ciudad de México, México; ²Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Institute for Lung Health (ILH), Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany; ³Gossamer Bio, Inc., San Diego, CA, USA; ⁴Vanderbilt University, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ⁵Hôpital Bicêtre (AP-HP), Université Paris-Saclay, La Kremlin-Bicêtre, France; ⁶Mount Sinai Heart, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Hospital, New York, NY, USA; ⁷University of California Los Angeles, UCLA Medical Center, Los Angeles, CA, USA; ⁸UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; ⁹Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ¹⁰Imperial College Healthcare NHS Trust, Hammersmith Hospital, London, UK; ¹¹University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹²Université Libre de Bruxelles, HUB – Hôpital Erasme, Brussels, Belgium; ¹³Stanford University School of Medicine, Stanford Medicine, Stanford, CA, USA



18° Congreso ALAT
Cancún, México
9 al 12 de julio de 2025

ANTECEDENTES

- Seralutinib es un nuevo inhibidor de la tirosina cinasa inhalado que se dirige de forma potente y selectiva a PDGFRα/β, CSF1R y c-KIT, y tiene el potencial de tratar la remodelación vascular pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (**Figura 1**)^{1,2}
- El estudio de fase 2 TORREY de seralutinib en adultos con hipertensión pulmonar del Grupo I de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cumplió su criterio de valoración principal de reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP) a las 24 semanas³
- El estudio de extensión abierta (OLE) de TORREY demuestra un prometedor perfil de eficacia a largo plazo de hasta 72 semanas, con una mejora continua en la RVP y la capacidad de hacer ejercicio⁴
- En un análisis exploratorio de biomarcadores del estudio TORREY, el tratamiento con seralutinib alteró 380 proteínas circulantes después de 12 y/o 24 semanas de tratamiento (**Figura 2**)⁵
- Muchas de estas proteínas son relevantes para la biología de la enfermedad de HAP y el mecanismo de acción del seralutinib

Figura 1. Mecanismo de acción del seralutinib.

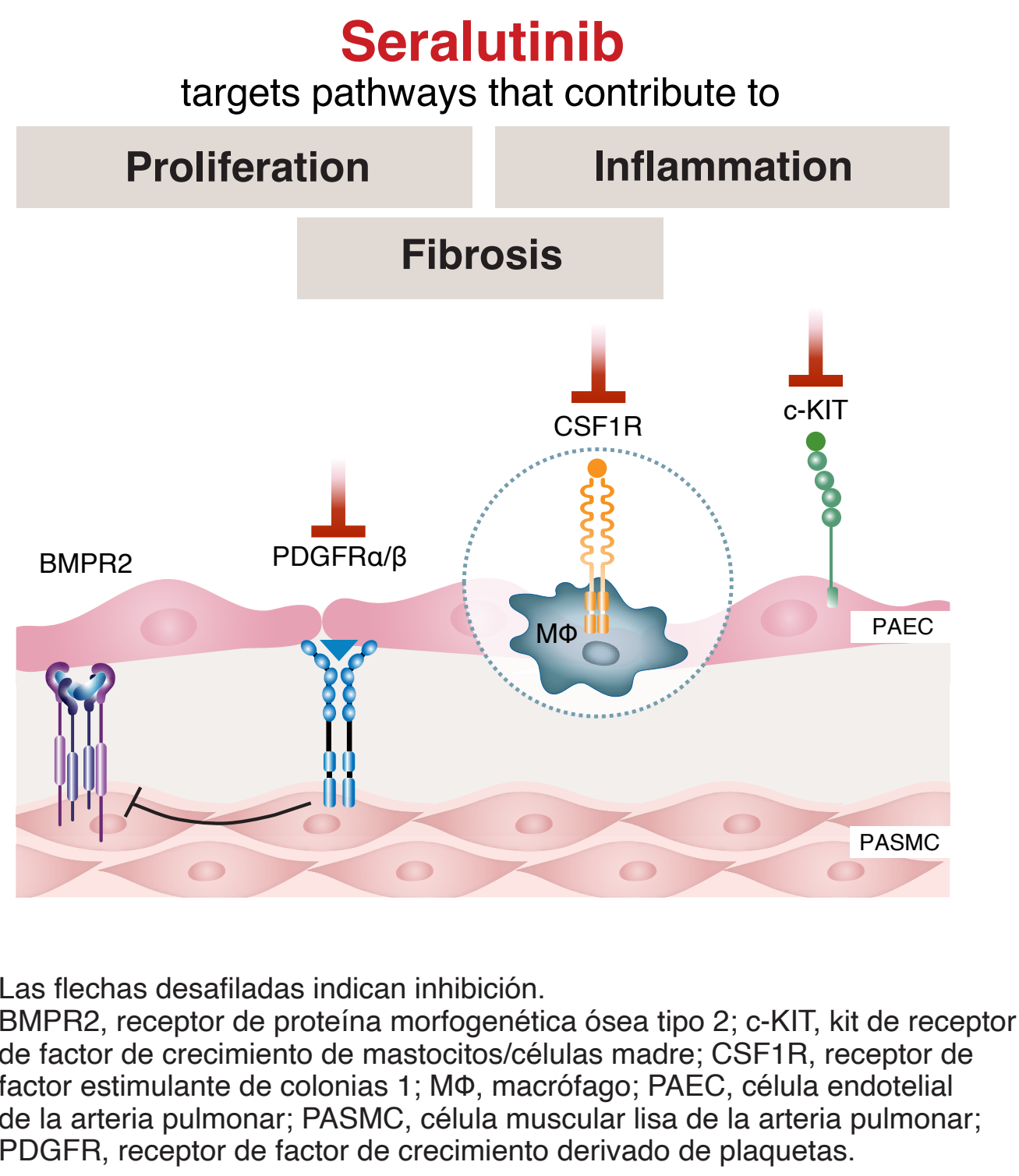
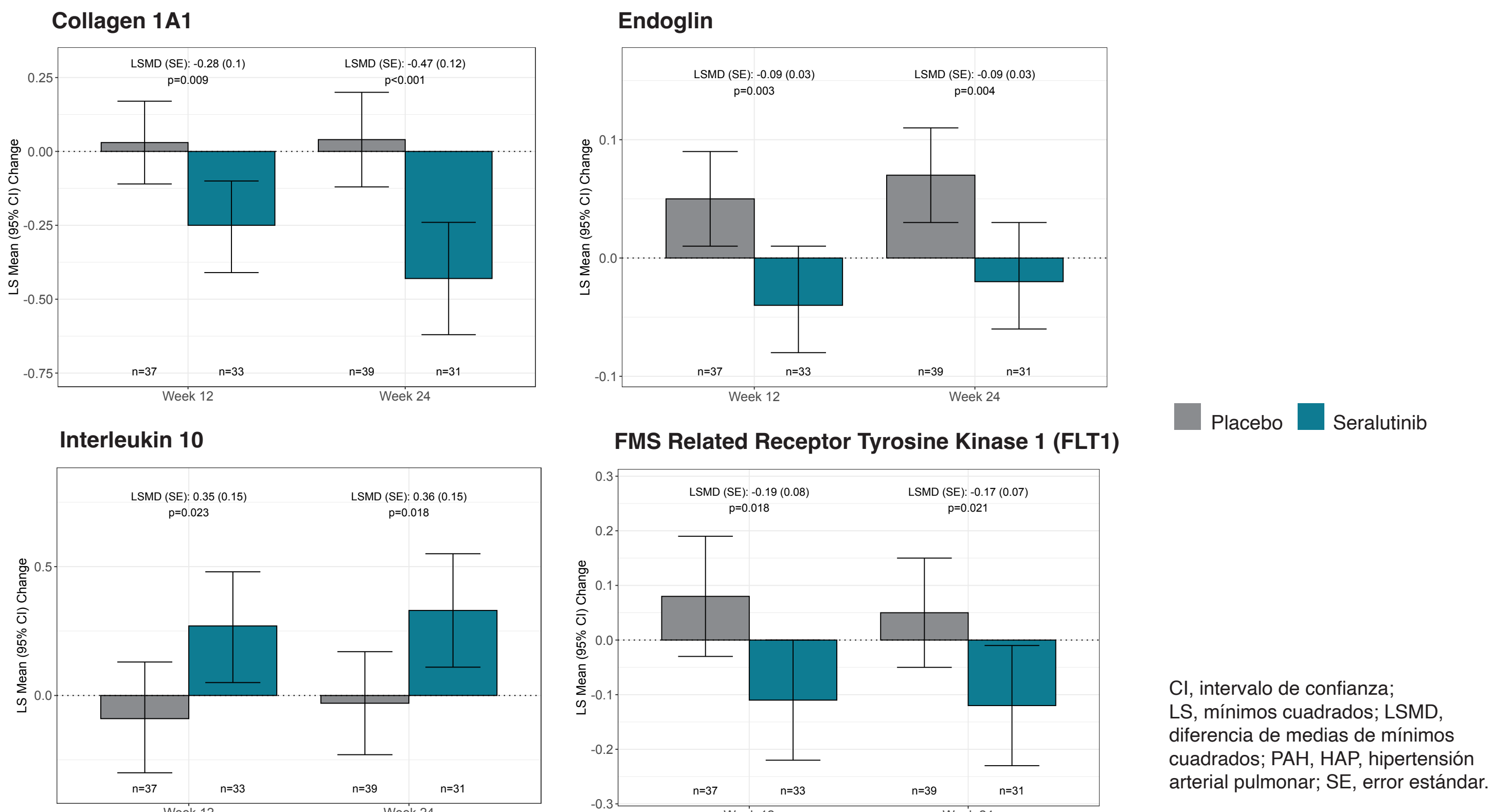


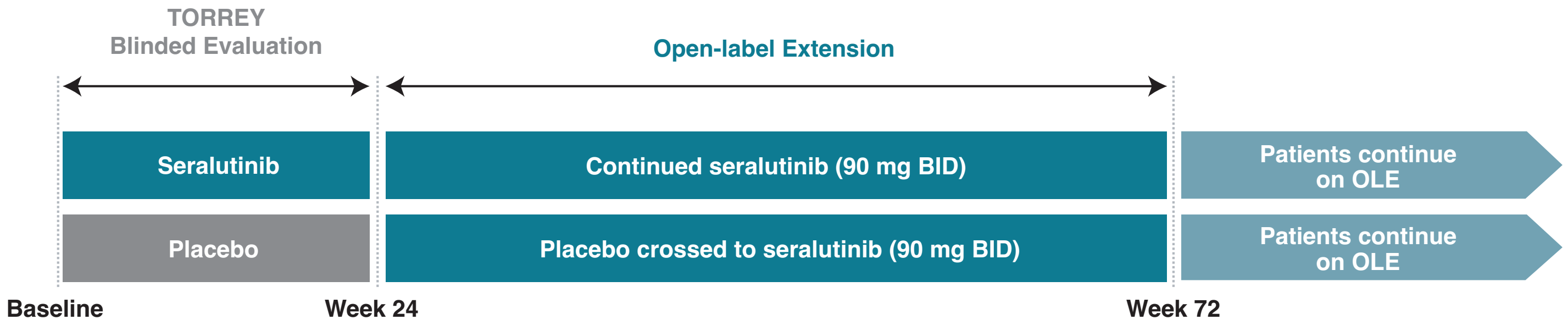
Figura 2. En TORREY, el seralutinib moduló las proteínas circulantes relevantes para el mecanismo de acción y la biología de la HAP⁵



MÉTODOS

- Se recolectaron muestras de plasma longitudinales de forma prospectiva de pacientes con HAP en los estudios TORREY y de extensión abierta (**Figura 3**) para caracterizar los biomarcadores circulantes que responden al tratamiento con seralutinib
- Los datos de proteínas circulantes se generaron utilizando Olink[®] Explore 3072, un inmunoensayo basado en anticuerpos multiplexados
- Las pruebas de Wilcoxon para datos emparejados unilaterales evaluaron los cambios de las 380 proteínas asociadas a seralutinib identificadas en TORREY después del tratamiento a largo plazo durante 48 semanas (grupo de cambio a placebo) o 72 semanas (grupo con seralutinib continuo)
- Los resultados son exploratorios y generadores de hipótesis

Figura 3. Diseños de estudios de extensión abierta y fase 2 de TORREY.



RESULTADOS

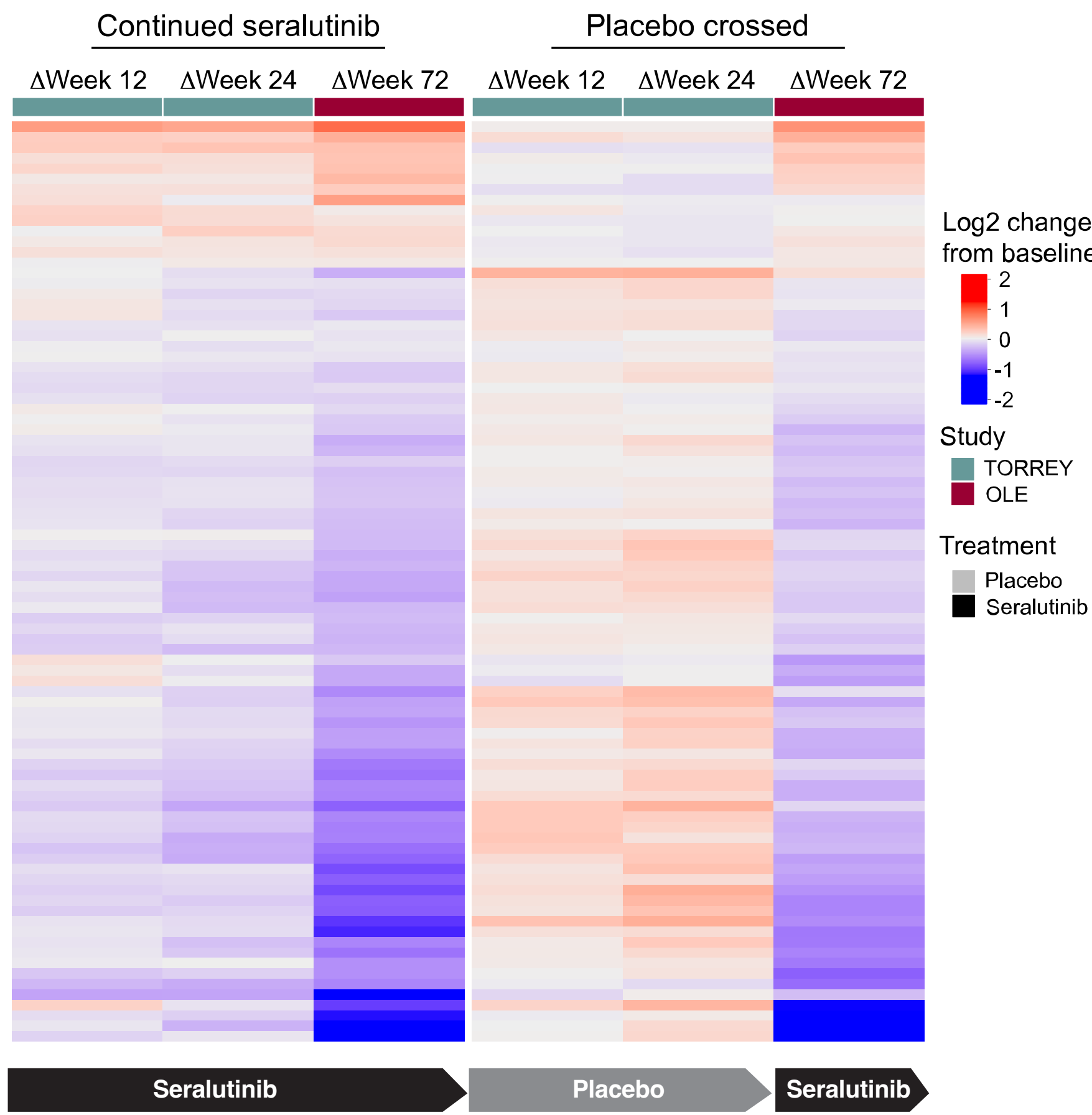
- La población de biomarcadores de la extensión abierta comprendió 45 pacientes con datos proteómicos en la semana 72
- Las características iniciales de la población de extensión abierta fueron similares a las de TORREY en general, con medicamentos de base para la HAP y actividad inicial de la enfermedad similares entre los grupos, y desequilibrios en la clase funcional (CF) de la OMS (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características iniciales de la población de biomarcadores de extensión abierta. Los datos se presentan como media (DE) a menos que se indique lo contrario.

Característica	Cambio a placebo (n=22)	Seralutinib continuo (n=23)	General (n=45)
Edad en el momento del diagnóstico de HAP, años	42.5 (11.26)	45.3 (13.54)	43.9 (12.41)
Años desde el diagnóstico de HAP	7.8 (6.94)	7.3 (6.41)	7.5 (6.60)
Clasificación de la HAP, n (%)			
Idiopática/Hereditaria	11 (50)/3 (13.6)	12 (52.2)/7 (30.4)	23 (51.1)/10 (22.2)
ETC/Otra	6 (27.3)/2 (9.1)	1 (4.3)/3 (13)	7 (15.6)/5 (11.1)
Medicamentos, n (%)			
Uso de prostaciclina	16 (72.7)	16 (69.6)	32 (71.1)
Terapia triple	14 (63.6)	15 (65.2)	29 (64.4)
OMS CF II, n (%)	9 (40.9)	15 (65.2)	24 (53.3)
OMS CF III, n (%)	13 (59.1)	8 (34.8)	21 (46.7)
Puntuación de riesgo REVEAL 2.0 ≥6, n (%)	9 (40.9)	10 (43.5)	19 (42.2)
RVP, dina*s/cm ⁵	660.4 (164.33)	620.4 (149.2)	639.9 (156.29)
6MWD, m	403.9 (116.52)	410.9 (76.48)	407.4 (97.04)
NT-proBNP, ng/l	569.5 (877.68)	539.7 (708.36)	554.3 (786.62)

6MWD, distancia de caminata de seis minutos; ETC, enfermedad del tejido conectivo; CF, clase funcional; NT-proBNP, péptido natriurético cerebral N-terminal; OLE, extensión abierta; HAP, hipertensión arterial pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; REVEAL, Registro para evaluar el tratamiento temprano y a largo plazo de la enfermedad HAP; DE, desviación estándar; OMS, Organización Mundial de la Salud.

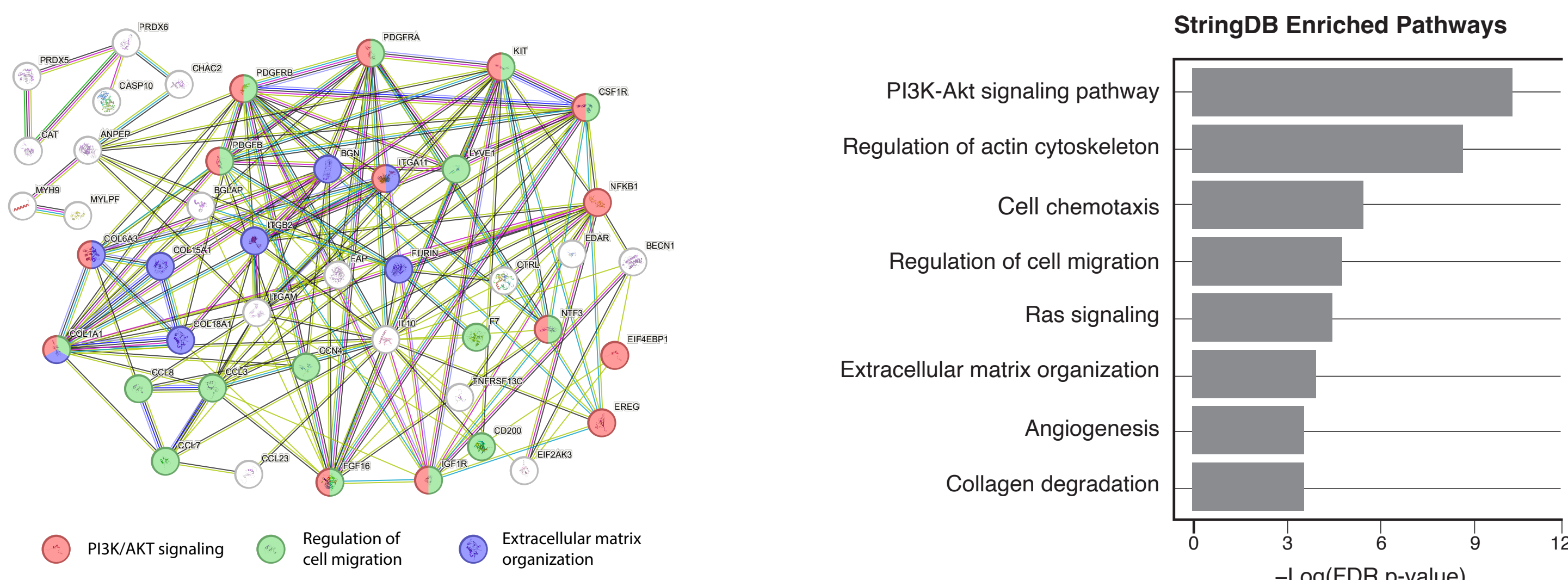
Figura 4. Cambio desde el inicio hasta las semanas 12, 24 y 72 en los biomarcadores asociados a seralutinib.



- En el grupo de seralutinib continuo, 169/380 (45 %) de los cambios de proteína a las 24 semanas se mantuvieron o se profundizaron hasta las 72 semanas
- En el grupo cambio a placebo, 152/380 (40 %) de los cambios de proteína asociados con seralutinib previamente identificados se recapitulaban con significancia nominal ($P<0.05$) después de 48 semanas de tratamiento en el grupo de extensión abierta

- Se realizó un análisis de red StringDB para identificar proteínas altamente interconectadas entre sí y con los objetivos de seralutinib
- El análisis de enriquecimiento funcional de esta red respalda que las vías relevantes para la señalización, proliferación, migración y remodelación del PDGFR se regulan negativamente mediante el tratamiento (**Figura 5**)

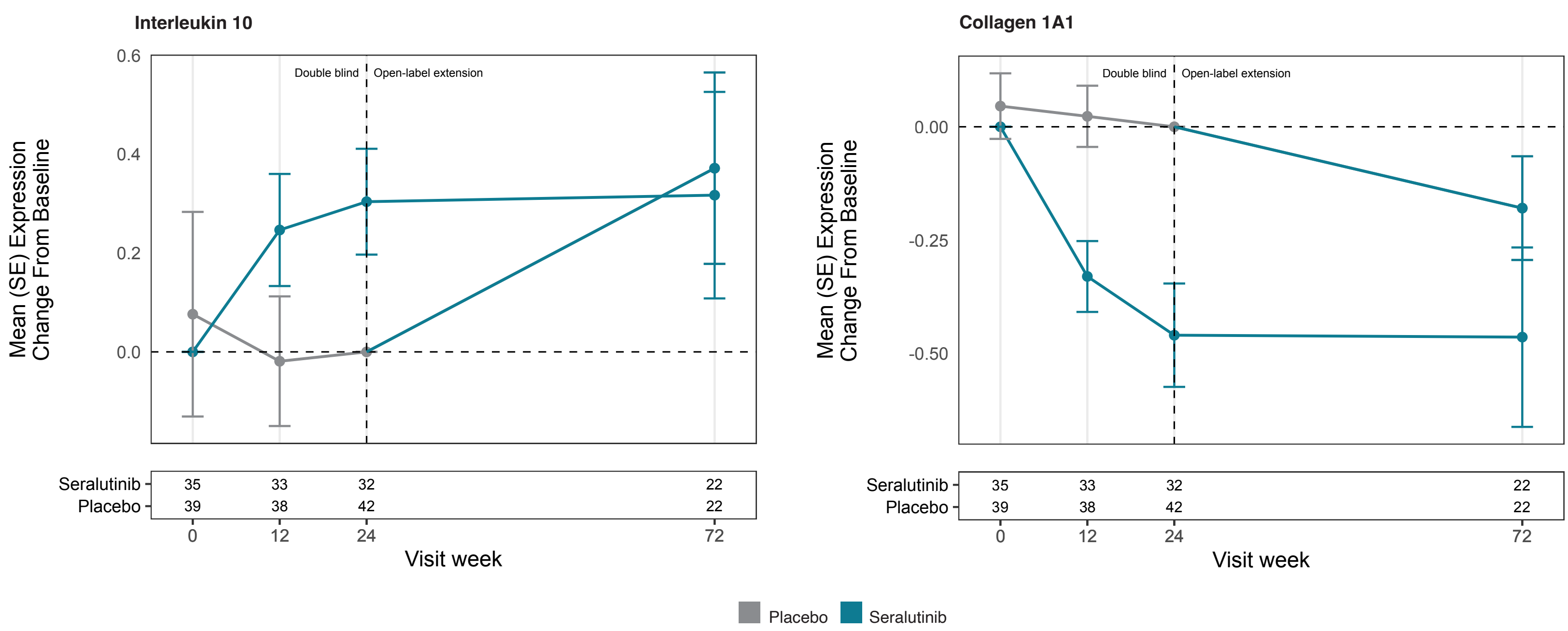
Figura 5. Análisis de red StringDB de los cambios proteicos después del tratamiento a largo plazo con seralutinib.



Análisis de red StringDB de proteínas asociadas a seralutinib que cambian durante el tratamiento a largo plazo. La red incluye objetivos de seralutinib y proteínas asociadas a seralutinib altamente interconectadas que cambian en TORREY y la extensión abierta. Los valores p de enriquecimiento se calculan utilizando el conjunto de fondo de proteínas Olink Explore. Las vías están reguladas a la baja (puntuación $z<0$).

Angiogenesis, Angiogénesis; Cell chemotaxis, Quimiotaxis celular; Collagen degradation, Degradación del colágeno; Extracellular matrix organization, Organización de la matriz extracelular; PI3K-Akt signaling pathway, Vía de señalización PI3K-Akt; Ras signaling, Señalización Ras; Regulation of actin cytoskeleton, Regulación del citoesqueleto de actina; Regulation of cell migration, Regulación de la migración celular.

Figura 6. Los cambios en los biomarcadores relevantes para el mecanismo de acción de seralutinib se mantuvieron durante 72 semanas de tratamiento. Se muestran proteínas representativas.



SE, error estándar.

- La interleucina 10 es una citocina antiinflamatoria pleiotrópica con propiedades vasculoprotectoras que aumentó con seralutinib en el tejido pulmonar de Sugén Hypoxia y también aumenta en el plasma de pacientes con HAP
- El colágeno 1A1 se eleva en el tejido fibrótico de HAP y se reduce con seralutinib a nivel de proteína en fibroblastos de pulmón humano, y se reduce en este estudio
- Estas proteínas destacan la consistencia de los efectos del seralutinib en modelos preclínicos y pacientes con HAP

CONCLUSIONES

- El 40 % de las proteínas que respondieron al tratamiento con seralutinib durante el período de tratamiento controlado con placebo (TORREY) se recapitulaban en la población con cambio a placebo de la extensión abierta
- Los cambios observados en los biomarcadores a largo plazo respaldan un efecto sostenido del seralutinib sobre las proteínas y vías relevantes para la patogénesis de la HAP
- Los cambios proteicos se relacionan con la proliferación, la inflamación y la remodelación de la matriz, y respaldan el mecanismo de acción del seralutinib observado en estudios preclínicos
- Los resultados se validarán prospectivamente en el estudio de fase 3 PROSERA (NCT05934526) en curso

Referencias: 1 Galkin A, et al. *Eur Respir J*. 2022;60(6):2102356. 2 Pullamsetti SS, et al. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12653. 3 Frantz RP, et al. *Lancet Respir Med*. 2024;12(7):523-534. 4 Sitbon O, et al. *Am J Resp Crit Care Med*. 2024;209:A1011. 5 Ghofrani HA, et al. *Am J Resp Crit Care Med*. 2024;209:A7383.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a los pacientes y sus familias, y a los investigadores y coordinadores del estudio que participaron en los estudios TORREY y de extensión abierta. Este estudio fue financiado por Gossamer Bio, Inc.

