

## ESTEVE i la UAB impulsen el desenvolupament d'un tractament per a la síndrome de Sanfilippo A



11.03.2014 **Formació** - ESTEVE ha anunciat la signatura de dos acords que permetran avançar en el desenvolupament de la seva teràpia gènica en investigació per al tractament de la mucopolisacaridosi tipus IIIA (MPSIIIA o síndrome de Sanfilippo Tipus A), i iniciar l'assaig clínic de Fase I/II el 2015. Es tracta d'acords amb la companyia biotecnològica nord-americana REGENX Biosciences i amb l'organització francesa sense ànim de lucre GENETHON.

Gràcies a l'acord amb REGENX, ESTEVE podrà usar el vector NAV rAAV9 en el desenvolupament i comercialització de la seva teràpia gènica per al tractament de la mucopolisacaridosi tipus IIIA. El vector viral NAV rAAV9 forma part d'aquesta teràpia gènica en recerca i permetria que el gen de la sulfamidasa humana, absent o defectuós en els pacients amb Síndrome de Sanfilippo A, arribi, entri i s'expressi en cèl·lules com neurones i hepatòcits, de manera que es produiria sulfamidasa de manera estable, i es compensaria l'absència d'aquest enzim en els pacients.

L'objecte de l'acord amb Généthon és la producció del producte de teràpia gènica en investigació per a l'administració en assajos clínics. L'acord permetrà abordar sense problemes el desenvolupament de seguretat preclínic, el desenvolupament clínic i la posterior distribució comercial.

### Partenariat públic - privat ESTEVE-UAB

El projecte Sanfilippo, iniciat en el grup de recerca de la Dra Fàtima Bosch (CBATEG), des de 2009 forma part del partenariat públic - privat entre ESTEVE i la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). L'objectiu és desenvolupar teràpies gèniques per al tractament de aquesta síndrome i altres malalties relacionades, les anomenades mucopolisacaridosis.

En aquesta aliança, ESTEVE lidera les activitats relacionades amb la gestió i protecció de la propietat industrial, les accions i gestions reguladores, la coordinació i supervisió de la producció GMP, el desenvolupament dels estudis de seguretat preclínics i el desenvolupament clínic. El grup de recerca del CBATEG de la UAB aporta el seu coneixement científic a les activitats anteriors alhora que ha desenvolupat la teràpia gènica, incloent el disseny del vector viral i els estudis preclínics de la malaltia.

La teràpia gènica en investigació consisteix en un vector viral NAV rAAV9, llicenciat de REGENX, que conté una versió optimitzada de gen de la sulfamidasa humana, que incrementa la seva expressió. Els assaigs preclínics en models de la malaltia realitzats pel CBATEG recolzen la potencial eficàcia d'aquesta opció terapèutica. El tractament consisteix en l'administració de la teràpia gènica en el líquid cefaloraquídi, el líquid que banya el cervell i la medul·la espinal. El vector viral NAV rAAV9 té com a avantatge la seva alta afinitat pel cervell (principal òrgan afectat en aquesta malaltia) i, com tots els virus adenoassociats, és inòcua, no hi ha coneixement de cap malaltia provocada pel virus en humans. El gen de la sulfamidasa humana introduït pel vector en el nucli de la neurona, inicia la producció de sulfamidasa. Així, es va produint l'enzim, que se secreta al líquid cefaloraquídi, tot permetent la seva distribució a tot el cervell i a la medul·la espinal i arribant a aquelles neurones en què no s'ha incorporat cap vector viral. A més, una petita part de la teràpia gènica passa des del líquid cefaloraquídi al torrent sanguini, arribant a òrgans com el fetge, on s'incorpora en els hepatòcits, produint i secretant sulfamidasa que es distribueix per tot el cos a través del torrent sanguini.

Els resultats dels estudis preclínics en el model de la malaltia indiquen que un cop es restableixen els nivells d'activitat enzimàtica tant al cervell com a la resta del cos, desapareix l'acumulació de glicosaminoglicans (les substàncies que metabolitza la sulfamidasa) en les cèl·lules, desapareix la neuroinflamació i la disfunció tant del cervell com d'altres òrgans afectats, el comportament de l'animal es normalitza i la seva esperança de vida es perllonga fins a la normalitat.

El grup de recerca liderat per la Dra Fàtima Bosch ha demostrat en models preclínic que l'administració en el líquid cefaloraquídi es pot realitzar a través d'una única punció intracranial, com les que es realitzen per al tractament de les hidrocefàlies en nens, el que significa una important innovació, per tractar-se d'intervencions que són pràctica habitual dels neurocirurgians pediàtrics i asseguruen una distribució uniforme del producte en tot el cervell.

En aquests moments, el projecte, designat com a medicament orfe per les autoritats tant europees (EMA) com americanes (FDA), es troba en fase preclínica, iniciant la fabricació de les primeres mostres de medicament, necessàries per abordar el desenvolupament preclínic de seguretat que permeti iniciar l'assaig clínic de Fase I/II en 2015.

El projecte Sanfilippo ha estat objecte d'ajuda per part del Ministeri de Sanitat, Política Social i Igualtat, per part del Ministeri d'Economia i Competitivitat d'Espanya i del fons FEDER.

### **Sobre la síndrome de Sanfilippo tipus A**

La síndrome de Sanfilippo tipus A és una malaltia devastadora que comporta el deteriorament mental progressiu dels pacients, que rarament sobreviuen més enllà de l'adolescència. El diagnòstic de moltes malalties rares és perllongat en el temps i normalment es realitza una vegada que els símptomes clínics són evidents. La Síndrome de Sanfilippo, malaltia lisosomal causada per la pèrdua d'activitat de l'enzim sulfamidasa, afecta aproximadament un de cada 100.000 naixements i roman infradiagnosticat.