

ESTEVE Y LA UAB IMPULSAN EL DESARROLLO DE UN TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE SANFILIPPO A

- **La investigación de esta nueva terapia génica se enmarca dentro del partenariado público-privado entre la farmacéutica y el grupo que dirige la Dra. Fàtima Bosch en el CBATEG de la UAB**
- **ESTEVE formaliza sendos acuerdos con REGENX y GÉNÉTHON que permitirán iniciar el ensayo clínico de Fase I/II en 2015**
- **El síndrome es una enfermedad neurodegenerativa devastadora clasificada como rara, afecta a cerca de 1 de cada 100.000 niños que raramente sobreviven más allá de la adolescencia**

Barcelona, 11 de marzo 2014. ESTEVE ha anunciado la firma de dos acuerdos que permitirán avanzar en el desarrollo de su terapia génica en investigación para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IIIA (MPSIIIA o síndrome de Sanfilippo Tipo A), e iniciar el ensayo clínico de Fase I/II en 2015. Se trata de acuerdos con la compañía biotecnológica norteamericana REGENX Biosciences, LLC (REGENX) y con la organización francesa sin ánimo de lucro GENETHON.

Gracias al acuerdo con REGENX, ESTEVE podrá usar el vector NAV rAAV9 en el desarrollo y comercialización de su terapia génica para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IIIA. El vector viral NAV rAAV9 que forma parte de esta terapia génica en investigación, permitirá que el gen de la sulfamidasa humana, ausente o defectuoso en los pacientes con Síndrome de Sanfilippo A, llegue, entre y se exprese en células como neuronas y hepatocitos, de modo que se produciría sulfamidasa de manera estable, y se compensaría la ausencia de este enzima en los pacientes.

El objeto del acuerdo con GÉNÉTHON es la producción del producto de terapia génica en investigación para administración en ensayos clínicos. El acuerdo permitirá abordar sin problemas el desarrollo de seguridad preclínico, el desarrollo clínico y la posterior distribución comercial.

Partenariado público-privado ESTEVE-UAB

El proyecto Sanfilippo, iniciado en el grupo de investigación de la Dra. Fàtima Bosch (CBATEG), desde 2009 forma parte del partenariado público-privado entre ESTEVE y la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) cuyo objetivo es desarrollar terapias génicas para el tratamiento de este síndrome y otras enfermedades relacionadas, las llamadas mucopolisacaridosis. Este proyecto fue iniciado en el CBATEG a raíz de la petición de la Asociación MPS-Fabry España.

En esta alianza, ESTEVE lidera las actividades relacionadas con la gestión y protección de la propiedad industrial, las acciones y gestiones regulatorias, la coordinación y supervisión de la producción GMP, el desarrollo de los estudios de seguridad preclínicos y el desarrollo clínico. El

grupo de investigación del CBATEG de la UAB aporta su conocimiento científico a las actividades anteriores a la vez que ha desarrollado la terapia génica, incluyendo el diseño del vector viral y los estudios preclínicos de la enfermedad.

La **terapia génica en investigación** consiste en un vector viral NAV rAAV9, licenciado de REGENX, que contiene una versión optimizada de gen de la sulfamidasa humana, que incrementa su expresión. Los ensayos pre-clínicos en modelos de la enfermedad realizados por el CBATEG respaldan la potencial eficacia de esta opción terapéutica. El tratamiento consiste en la administración de la terapia génica en el líquido cefalorraquídeo, el líquido que baña el cerebro y la médula espinal. El vector viral NAV rAAV9 tiene la ventaja de su alta afinidad por el cerebro (principal órgano afectado en esta enfermedad) y, como todos los virus adenoasociados, es inocuo, no conociéndose que cause ninguna enfermedad en humanos. El gen de la sulfamidasa humana introducido por el vector en el núcleo de la neurona, inicia la producción de sulfamidasa. Así, se va produciendo enzima, que se secreta al líquido cefalorraquídeo, permitiendo su distribución a todo el cerebro y la médula espinal y alcanzando también a aquellas neuronas en las que no se ha incorporado ningún vector viral. Además, una pequeña parte de la terapia génica pasa desde el líquido cefalorraquídeo al torrente sanguíneo, llegando a órganos como el hígado, donde se incorpora en los hepatocitos, produciendo y secretando sulfamidasa que se distribuye por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo.

Los resultados de los estudios preclínicos en el modelo de la enfermedad indican que una vez se restablecen los niveles de actividad enzimática tanto en el cerebro como en el resto del cuerpo, desaparece la acumulación de glicosaminoglicanos (las sustancias que metaboliza la sulfamidasa) en las células, desaparece la neuroinflamación y la disfunción tanto del cerebro como de otros órganos afectados, el comportamiento del animal se normaliza y su esperanza de vida se prolonga hasta la normalidad.

El grupo de investigación liderado por la Dra. Fàtima Bosch ha demostrado en modelos preclínicos que la administración en el líquido cefalorraquídeo se puede realizar a través de una única punción intracraneal, como las que se realizan para el tratamiento de las hidrocefalias en niños, lo que significa una importante innovación, por tratarse de intervenciones que son práctica habitual de los neurocirujanos pediátricos y aseguran una distribución uniforme del producto en todo el cerebro.

En estos momentos, el proyecto, designado como **medicamento huérfano** por las autoridades tanto europeas (EMA) como americanas (FDA), se encuentra en Fase Preclínica, iniciando la fabricación de las primeras muestras de medicamento necesarias para abordar el desarrollo preclínico de seguridad, que permita iniciar el ensayo clínico de Fase I/II en 2015.

El proyecto Sanfilippo ha sido objeto de ayuda por parte del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y por parte del Ministerio de Economía y Competitividad de España.

Acerca del Síndrome de Sanfilippo Tipo A

El síndrome de Sanfilippo tipo A es una enfermedad devastadora que conlleva el deterioro mental progresivo de los pacientes que raramente sobreviven más allá de la adolescencia. El



Universitat Autònoma
de Barcelona



diagnóstico de muchas enfermedades raras es prolongado en el tiempo y normalmente se realiza una vez que los síntomas clínicos son evidentes. El Síndrome de Sanfilippo, enfermedad lisosomal causada por la pérdida de actividad de la enzima sulfamidasa, afecta aproximadamente a uno de cada 100.000 nacimientos y permanece infradiagnosticado.

Acerca del CBATEG de la Universidad Autònoma de Barcelona

El grupo liderado por la Dra. Fàtima Bosch del CBATEG de la UAB investiga las causas fisiopatológicas de la diabetes mellitus utilizando modelos animales transgénicos y desarrolla aproximaciones de terapia génica para esta enfermedad basadas en la ingeniería genética de tejidos con vectores virales y no virales. En los últimos años, el grupo ha aplicado sus conocimientos y experiencia al desarrollo de terapias génicas para enfermedades metabólicas hereditarias como las Mucopolisacaridosis.

Acerca de ESTEVE

ESTEVE (www.esteve.com) es un grupo químico farmacéutico líder en el sector situado en Barcelona, España. Desde su fundación en 1929, Esteve se ha comprometido con la excelencia en el cuidado de la salud, dedicando sus esfuerzos a la investigación de nuevos fármacos para necesidades médicas no cubiertas. La empresa trabaja tanto de manera independiente como en colaboración, con el fin de aportar nuevos tratamientos, los mejores en su campo, a pacientes que los necesiten. En la actualidad, la compañía cuenta con un equipo de 2.300 profesionales y posee filiales e instalaciones de producción en diversos países europeos, así como en EEUU, China y México.
