

MINORYX: mayoría de edad de la biotecnología española

Minoryx es un caso reciente de ampliación de capital en una biotecnológica española que representa una apuesta por uno de los más sólidos equipos emprendedores del sector. La empresa desarrolla fármacos para el tratamiento de enfermedades congénitas devastadoras.

Una plataforma tecnológica para generación de chaperonas farmacológicas

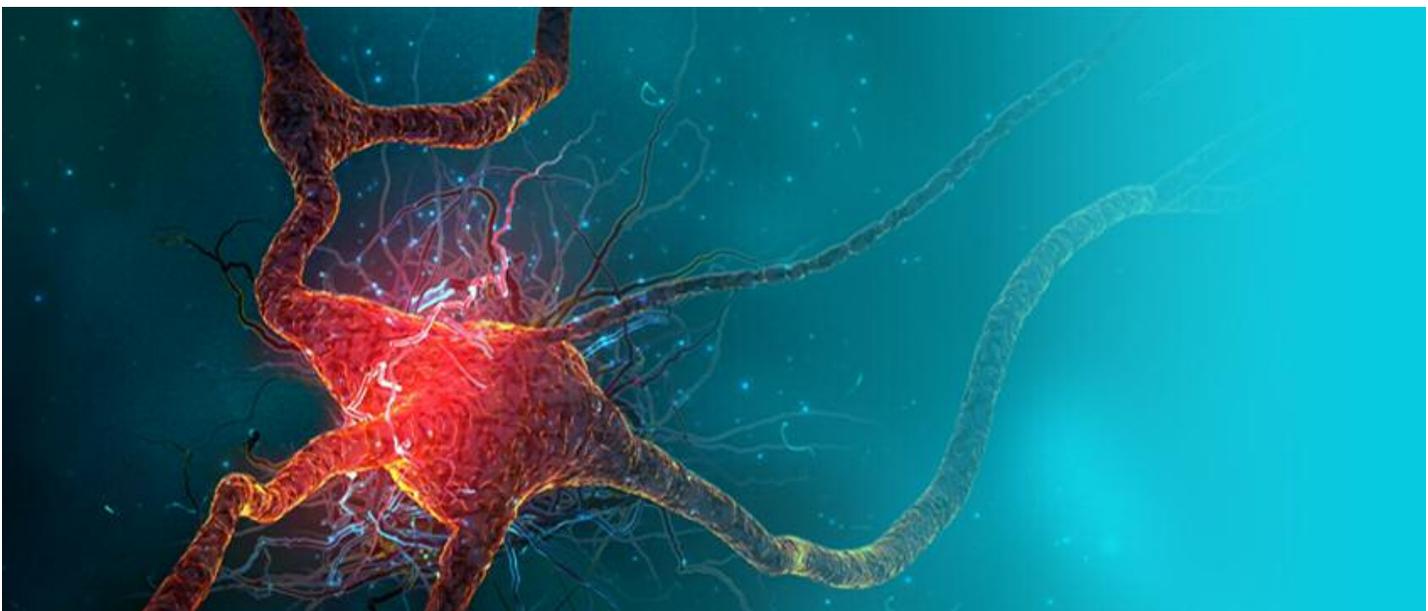
La biotecnología española se acerca a su mayoría de edad. El hecho de que recientemente hayamos informado a los lectores de Transferencia sobre varias operaciones de ampliación de capital que, por sus dimensiones, son comparables a las que se cierran en los países con una industria más avanzada, sugiere que este país ofrece proyectos bien estructurados, con una propuesta tecnológica sólida y dirigidos por gerentes experimentados capaces de atraer al capital riesgo internacional. Este es el caso de la barcelonesa Minoryx (www.minoryx.com) que está desarrollando fármacos para el tratamiento de enfermedades metabólicas congénitas. **La empresa tiene ya un programa, MIN-102, en fase clínica I. El atractivo de Minoryx reside en que combina una plataforma que permite generar múltiples candidatos y un equipo muy experimentado con un historial de creación de empresas biotecnológicas.**

Existe un tipo de proteínas, conocidas como '*chaperonas*', cuyo pintoresco nombre sugiere la función que desempeñan. Estas chaperonas facilitan el proceso de síntesis de otras proteínas, asegurando que el plegado o ensamblado de estas sea correcta evitando que se vuelvan inestables. La síntesis de una proteína se inicia en los ribosomas donde se encadenan secuencias de aminoácidos para formar péptidos. Estos aminoácidos se unen a otros mediante uniones covalentes y tienen que ensamblarse para adquirir una estructura tridimensional sin la cual la proteína no es funcional. Las chaperonas evitan que se formen agregados de polipéptidos disfuncionales y contribuyen a dar estabilidad a las proteínas.

Existe una serie de patologías provocadas por la síntesis de proteínas con una conformación tridimensional inadecuada debido a problemas de plegamiento. **Esto sugiere una original línea de desarrollo de fármacos con un funcionamiento análogo al de las chaperonas. Minoryx desarrolla *chaperonas farmacológicas*, una clase innovadora de fármacos con potenciales aplicaciones en el campo de en-**

fermedades congénitas en las que una mutación resulta en la expresión de una proteína defectuosa. En muchas de estas patologías la mutación causa una reducción de la estabilidad de la proteína convirtiéndola en disfuncional. La chaperona farmacológica puede estabilizar la proteína para recuperar su función.

En enfermedades genéticas metabólicas es muy frecuente que sea una enzima la que se exprese defectuosamente. Una chaperona podría actuar entonces para recuperar la función de la enzima. Sin embargo, muchas de las chaperonas farmacológicas adolecen de una falta de selectividad por la diana o bien presentan una ventana terapéutica pequeña —es decir, que la dosis a la cual resultan eficaces también resultan tóxicas— ya que a concentraciones elevadas pueden actuar inhibiendo su diana. La razón es que estas chaperonas compiten con el sustrato de



la enzima. En otras palabras, el fármaco no consigue resolver nada porque, aunque consiga que la enzima recupere su funcionalidad, también está ocupando el lugar de unión con su sustrato lo cual impide que ejerza su acción fisiológica.

Minoryx incorporó una plataforma tecnológica, SEE-Tx, (véase ilustración 1) que permite desarrollar chaperonas no competitivas (alostéricas), es decir, que se unen a un lugar que no compite con el sustrato. La plataforma parte del análisis de las estructuras tridimensionales de las proteínas empleando tecnología computacional propietaria para identificar ligandos que no hayan sido descritos y caracterizados anteriormente. Identifican sitios de anclaje en la diana a los que se puede pegar el fármaco sin impedir que ésta se una al sustrato. Estas chaperonas farmacológicas tienen una ventana terapéutica mayor y consiguen recuperar la funcionalidad de la proteína.

Patologías metabólicas severas

Minoryx está aplicando estas tecnologías para el desarrollo de tratamientos para varias enfermedades metabólicas raras altamente incapacitantes —la GM1-gangliosidosis, la mucopolisacaridosis IVB y la adrenoleucodistrofia— que care-

Site-directed Enzyme Enhancement Therapy (SEET)



Ilustración 1. Esquema de la plataforma See-Tx.

cen de tratamiento eficaz. Estas enfermedades además suelen afectar a niños de corta edad y se caracterizan por ser devastadoras.

La GM1-gangliosidosis es una grave enfermedad de depósito liposomal, un tipo de trastorno en el que el mal funcionamiento de una enzima lisosomal provoca la acumulación de sustancias no metabolizadas en el lisosoma celular (el orgánulo que se encarga de digerir material biológico), lo cual conduce a un funcionamiento alterado y posterior muerte de la célula. En el caso de la GM1 gangliosidosis una mutación en el gen *GLB1* causa una deficiencia de la enzima beta-galactosidasa. El principal tejido afectado es el sistema nervioso central y por tanto provoca graves deficiencias neuronales. La forma más severa de la enfermedad es la de tipo I o infantil en el que se observa un desarrollo anormal del hígado y del bazo, deformaciones del esqueleto, convulsiones, debilidad muscular y respuestas exageradas al sonido. La esperanza de vida de estos afectados no supera los dos años. También existen formas juveniles y adultas con diversos grados de afectación neurológica y cerebral. La enfermedad afecta a uno de cada 100.000 a 200.000 na-

cimientos (Orphanet, s.f.). La deficiencia de la enzima beta-galactosidasa también es causa de otra enfermedad, la Morquio B, también conocida como mucopolisacaridosis IVB. Aunque no causa lesiones neurológicas sí produce deformidades esqueléticas. Esta enfermedad sin tratamiento afecta a uno de cada 250.000 nacimientos.

A través de su plataforma tecnológica (SEE-Tx), Minoryx ha identificado una nueva serie de chaperonas farmacológicas no competitivas que pueden estabilizar GLB1 para restablecer su actividad enzimática. El proyecto se encuentra en fase de optimización de *leads* (moléculas preseleccionadas por su actividad prometedora) y se espera una decisión sobre su desarrollo en los próximos meses. Este fármaco podría ser el primer tratamiento para las enfermedades GM1-gangliosidosis o Morquio B.

Un programa de desarrollo clínico

La adrenoleucodistrofia (ALD) vinculada al cromosoma X es un trastorno neurodegenerativo *peroxisomal* raro y hereditario que genera una debilidad crónica y compromete la vida del paciente. Los peroxisomas son unos orgánulos de la célula que metabolizan los ácidos grasos de cadena muy larga para su posterior oxidación en las mitocondrias. La patología se caracteriza por una desmielinización inflamatoria central del cerebro (pérdida de la recubierta de mielina que aísla los

axones neuronales para que puedan transmitir las señales nerviosas), degeneración axonal e insuficiencia adrenal. La causa de la enfermedad es la inactivación del transportador de *cadena muy larga de ácidos grasos peroxisomal ABCD1* debida a mutaciones en el gen *ABCD1* que se localiza en el cromosoma X. La función defectuosa del transportador provoca la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga debido al transporte defectuoso al peroxisoma en el plasma y afecta a todos los tejidos, incluida la materia blanca del cerebro, la médula espinal y el córtex. Existen dos fenotipos, el de *adrenomieloneuropatía (AMN)* caracterizado por una disfunción motora progresiva y la *ALD cerebral* adrenal que causa una neuroinflamación severa que conduce a la muerte. Con una incidencia de 1 por cada 16.800 recién nacidos (Girós, y otros, pág. 132), es la enfermedad peroxisomal más prevalente y se estima que habría unos 8.000 afectados (página web de la compañía) que se beneficiarían del tratamiento en la UE y los EEUU. No existe tratamiento farmacológico y la única alternativa es el trasplante de células madre

El programa MIN-102 es un tratamiento para la adrenoleucodistrofia vinculada a cromosoma X, es un trastorno neurodegenerativo peroxisomal raro y hereditario que genera una debilidad crónica y compromete la vida del paciente. Existen dos fenotipos principales, la adrenomieloneuropatía (AMN) caracterizada por una disfunción motora progresiva y la ALD cerebral que causa una neuroinflamación severa que conduce a la muerte. Se ha iniciado en julio de 2016 un ensayo clínico de fase 1.

hematopoyéticas para el fenotipo de ALD cerebral. Pero esta terapia no impide el desarrollo del fenotipo AMN para el que no existen terapias.

La ALD se presenta con distintas formas según la severidad del fenotipo y según la edad de debut. La ALD cerebral infantil debuta en la primera década de vida y se caracteriza por una desmielinización acelerada que provoca inflamación cerebral progresando a demencia y la muerte a los pocos años. En estos casos los síntomas suelen ir acompañados de un daño a la función adrenal. La *adrenomieloneuropatía* (AMN) es la forma más común de ALD (65% de los pacientes). Sus primeros síntomas se presentan en torno a los 28 años de edad \pm 9 años. Es una forma que debilita progresivamente al paciente con afección de la médula espinal y los nervios periféricos y una *parapesia* (parálisis de los músculos) espástica. La esperanza de vida se acorta cuando además el paciente desarrolla desmielinización cerebral y neuroinflamación, lo cual ocurre en un 20% de los pacientes. Finalmente, el fenotipo Addison-primario afecta a entre un 10% y un 20% de los pacientes sin evidencia de implicación del sistema nervioso (Girós, y otros).

MIN-102 es el programa más avanzado de Minoryx. Esta molécula es un agonista de los *receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma* (PPAR gamma) que se ha desarrollado como tratamiento para la adrenoleucodistrofia vinculada a cromosoma X. **En julio de 2016 la empresa ha iniciado un ensayo clínico**

de fase 1 para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerancia y paso de la barrera hemoencefálica de MIN-102 tras la administración de una dosis única y dosis múltiples ascendentes en voluntarios sanos. Los resultados podrían estar disponibles a final de este año. Los agonistas de PPAR gamma podrían ser útiles para el tratamiento de otras patologías. El estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación se encuentran en la base de muchas enfermedades neurodegenerativas. Varios trabajos científicos postulan los agonistas de PPAR gamma para el tratamiento de estas enfermedades.

La apuesta por un equipo experimentado

Minoryx fue fundada en 2011 por los doctores Marc Martinell y Joan Aymamí, dos antiguos socios de la empresa Crystax luego absorbida por Oryzon, que explotaba técnicas de cristalografía para estudiar la interacción entre moléculas y ligandos a partir del estudio de su conformación tridimensional. A ellos se ha unido el Dr. Xavier Barril, profesor de la Universitat de Barcelona y un experto en química computacional y descubrimiento de fármacos con experiencia en la farmacéutica Vernalis. A la empresa se han incorporado otros directivos con una larga trayectoria procedentes de em-

presas farmacéuticas como Roche, Amgen, Syngenta, Grifols, GSK, Novartis y Schering. En definitiva, el proyecto está encomendado a un equipo humano con una amplia experiencia en descubrimiento y desarrollo temprano de fármacos.

Los fundadores se han convertido ya en emprendedores seriales. Anteriormente fundaron una empresa, Crystax, que fue luego absorbida por Oryzon. Esta experiencia consolida la credibilidad de los gestores y resulta atractiva para los inversores. La compañía completó una ronda de financiación de 19,4 millones de euros en octubre de 2015 que le permitirá afrontar el desarrollo clínico de MIN-102. Con esta ampliación la inversión total captada por la empresa en su historia asciende a 24 millones de euros.

La compañía completó una ronda de financiación de 19,4 millones de euros en octubre de 2015 que le permitirá afrontar el desarrollo clínico de MIN-102. La ronda fue encabezada por Ysios Capital y atrajo a inversores extranjeros como Kurma Partners, Roche Venture Fund, Idinvest Partners y Chiesi Ventures. Con esta ampliación la inversión total captada por la empresa en su historia asciende a 24 millones de euros.

Uno de los aspectos que merece ser destacado sobre el proyecto es que los fundadores se han convertido ya en emprendedores seriales. Anteriormente fundaron una empresa, Crystax, que fue absorbida por Oryzon. Esto nos permite confiar en la existencia de una comunidad de gestores experimentados que aportan conocimiento y confianza a los inversores.

Referencias

Girós, M., Pedrón, C., Gutiérrez-Solana, L., Coll, J., Pineda, M., Gómez, M., . . . Pàm-pols, T. (s.f.). *Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X*. Barcelona: Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. Obtenido de Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo6.pdf>

Orphanet. (s.f.). *Gangliosidosis GM1*. Obtenido de Orphanet: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=354